

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Norbert Senninger -

**Änderung von Tumormarkern und Toxizität der Sulindac-  
Langzeit-Chemopräventionstherapie bei familiärer  
adenomatöser Polyposis (FAP) - evaluiert anhand  
laborchemischer Parameter**

**INAUGURAL-DISSERTATION**

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von:

**Britta Cauvet**

aus Gronau

2003

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-  
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. P. Preusser

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. G. Winde

Tag der mündlichen Prüfung: 17.09.2003

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Norbert Senninger -  
Referent: Prof. Dr. med. P. Preusser  
Koreferent: Prof. Dr. med. G. Winde

## ZUSAMMENFASSUNG

Änderung von Tumormarkern und Toxizität der Sulindac-Langzeit-Chemopräventionstherapie bei familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) – evaluiert anhand laborchemischer Parameter

Cauvet, Britta

Einleitung: Seit 1991 werden in Münster Patienten, die an dem Krankheitsbild der familiären adenomatösen Polyposis (FAP) leiden, mit der nichtsteroidalen antiinflammatorischen Substanz Sulindac behandelt. Die Applikation erfolgt in dieser Studie lokoregional in Form von Suppositorien, die tägliche Dosis wurde bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis stufenweise reduziert. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Auswertung der Ergebnisse der regelmäßig durchgeführten Blutuntersuchungen im Hinblick auf mögliche Trendentwicklungen der gewählten Laborparameter, die auf die Einnahme von Sulindac zurückzuführen wären.

Methodik: Ausgewertet wurden die Ergebnisse der Blutuntersuchungen von insgesamt 36 Patienten im Zeitraum von 1991 bis zum 01.03.1999. Die gewählten Laborparameter waren: Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Differentialblutbild, Gesamtbilirubin, GOT, GPT, LDH, Alkalische Phosphatase,  $\gamma$ -GT, PCHE, Kreatinin und die Tumormarker CEA und CA 72-4. Neben der Auswertung unabhängig von der täglich eingenommenen Sulindacosis erfolgte außerdem eine Einteilung in zwei Dosiskategorien, deren Ergebnisse separat ausgewertet wurden. Die Graphiken und Tabellen wurden mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 8.0 für Windows erstellt.

Ergebnisse: Bei keinem der gewählten Laborparameter zeigte sich eine signifikante Trendentwicklung unter der Sulindactherapie. Die vereinzelt zu beobachtenden Abweichungen von den Normbereichen lassen sich mit zusätzlich aufgetretenen chronischen oder akuten Erkrankungen der Patienten, mit bestimmten Lebensgewohnheiten oder durch Meßfehler erklären. Auch bei der Unterteilung nach der täglich eingenommenen Sulindacmenge zeigte sich kein Hinweis auf eine Beeinflussung der Blutwerte durch die Einnahme der nichtsteroidalen antiinflammatorischen Substanz.

Diskussion: Es ist seit langem bekannt, daß nichtsteroidale antiinflammatorische Substanzen (NSAIDs) häufig unerwünschte Nebenwirkungen aufweisen, besonders betroffen sind hierbei der Gastrointestinaltrakt, Leber und Niere. Auch für Sulindac gibt es in der Literatur entsprechende Berichte. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich dagegen weder eine Beeinflussung des hämatopoetischen Systems (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Differentialblutbild), noch der Leberfunktion (Gesamtbilirubin, GOT, GPT, LDH, AP,  $\gamma$ -GT, PCHE) oder der Nierenfunktion (Kreatinin). Die Gründe für diese Diskrepanz dürften wohl vor allem in der rektalen Applikationsart und der niedrigen Dosierung der Substanz zu suchen sein. Die gleichbleibenden Werte des Tumormarkers CEA lassen darauf schließen, daß CEA nicht für die Beurteilung der Ausprägung der FAP geeignet ist. Beim Tumormarker CA 72-4 zeigte sich zwar ebenfalls keine Beeinflussung durch die Sulindaceinnahme, es konnte aber eine für die Therapie der FAP sicherlich interessante Übereinstimmung zwischen hohem CA 72-4-Wert und starker Ausprägung der FAP festgestellt werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind vor allem für die zukünftige Therapie der FAP von großer Bedeutung, können aber im Hinblick auf die vielen anderen Einsatzmöglichkeiten der NSAIDs auch bei der Behandlung anderer Erkrankungen eine wichtige Rolle spielen.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1	Zielsetzung der Untersuchung .....	1
1.2	Die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP).....	1
1.2.1	Inzidenz, Penetranz und Karzinominzidenz .....	2
1.2.2	Die kolorektale und extrakolische Manifestation der FAP .....	2
1.2.3	Genetischer Hintergrund .....	3
1.3	Therapie der FAP.....	9
1.3.1	Sulindac .....	11
1.3.2	Sulindac bei FAP .....	12
1.3.3	Wirkmechanismen von Sulindac .....	12
1.3.4	Nebenwirkungen von Sulindac.....	16
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>18</b>
2.1	Informationsgewinnung .....	18
2.2	Patientengut .....	18
2.3	Untersuchte Laborwerte.....	19
2.4	Statistische Auswertung.....	19
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>20</b>
3.1	Auswertung unabhängig von der Sulindacdosierung .....	21
3.2	Auswertung unterteilt nach Sulindacdosiskategorien.....	67
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>105</b>
4.1	Diskussion der in dieser Arbeit ausgewerteten laborchemischen Ergebnisse im Vergleich mit in der Literatur beschriebenen bekannt gewordenen Nebenwirkungen von Sulindac .....	105
4.2.	Chemoprävention durch Sulindac und andere nichtsteroidale antiinflammatorische Substanzen .....	109
4.3.	Das kolorektale Karzinom: Möglichkeiten der Prävention .....	114
	<b>Literatur .....</b>	<b>116</b>
	Lebenslauf .....	133

## Abkürzungen

AP	alkalische Phosphatase
APC-Gen	Adenomatous Polyposis Coli-Gen
ATP	Adenosintriphosphat
CEA	karzinoembryonales Antigen
CHRPE	congenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels
COX	Cyclooxygenase
DNA	desoxyribonucleid acid
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
$\gamma$ -GT	Gammaglutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
LDH	Laktatdehydrogenase
LOX	Lipoxygenase
NSAID	nonsteroidal antiinflammatory drug
PCHE	Pseudocholinesterase
RNA	ribonucleic acid
SD	Standardabweichung

# **1. Einleitung**

## **1.1. Zielsetzung der Untersuchung**

Die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) ist ein autosomal dominant vererbbares Krankheitsbild, welches neben möglichen extrakolischen Manifestationen obligat mit einer ausgeprägten Polypenbildung im kolorektalen Bereich verbunden ist. Unbehandelt entwickelt sich in fast 100% der Fälle ein kolorektales Karzinom, das im Alter von 36-45 Jahren zum Tode führt (Jagelman 1987, 1991a).

Nachdem jahrzehntelang die einzige Behandlung in der chirurgischen Therapie mit Kolektomie bestand, erschien 1983 der erste Bericht über eine Polypenreversion nach oraler Einnahme der nichtsteroidalen antiinflammatorischen Substanz Sulindac (Waddell 1983). Seit 1991 werden in Münster FAP-Patienten mit Sulindac behandelt. Die Applikation erfolgt in dieser klinischen Studie nicht oral, sondern lokoregional in Form von Suppositorien. Außerdem wurde die tägliche Dosis stufenweise reduziert und eine Erhaltungsdosis ermittelt.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit den bei den behandelten Patienten aufgetretenen Nebenwirkungen, indem sie die Ergebnisse der regelmäßig durchgeführten Blutuntersuchungen auswertet. Ziel ist es festzustellen, ob durch die veränderte Applikationsart und die verringerte Dosis ein möglichst nebenwirkungsarmer Therapieansatz gefunden wurde.

## **1.2. Die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)**

Die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) ist ein autosomal dominant vererbbares Syndrom, das charakterisiert ist durch die Entstehung von bis zu Tausenden von adenomatösen Polypen im Kolon und Rektum. Wird der Patient nicht behandelt, so entsteht aus den Polypen immer ein kolorektales Karzinom. In Zusammenhang mit der Krankheit kommen weitere benigne und maligne Tumormanifestationen verschiedener Organe vor.

Die erste Beschreibung polypöser Veränderungen im Gastrointestinaltrakt stammt aus dem Jahr 1721 (Menzel 1721). Luschka, Virchow und Sklifasowski sprechen von einer adenomatösen Polyposis des Kolon (Luschka 1861, Virchow 1863, Sklifasowski 1881), während Smith und Handford die frühe Karzinomentwicklung beschreiben (Smith

1887, Handford 1890). Cripps weist als erster auf die Möglichkeit einer familiären Erkrankung hin (Cripps 1882), was bald von vielen Seiten bestätigt wird. Die erste Beschreibung einer dominanten Vererbbarkeit kommt von Cockayne (Cockayne 1927). 1912 wird bereits die erste extrakolische Manifestation gefunden (Devic 1912), doch erst Gardner faßt mehrere extrakolische Manifestationen zu einem Syndrom zusammen (Gardner 1950, 1952, 1953).

### **1.2.1. Inzidenz, Penetranz und Karzinominzidenz**

Über die Inzidenz der Erkrankung gibt es unterschiedliche Angaben, sie rangieren von 1:5000 bis 1:23790 (Reed 1955, Pierce 1968, Alm 1973, Veale 1965, Murata 1981, O'Sullivan 1998). Weibliche Patienten sind etwas häufiger betroffen als männliche Patienten (1,31-1,48), wobei sich dieser Unterschied verringert bei Erfassung durch Screening-Untersuchungen (Reed 1955, Veale 1965, Utsunomiya 1990).

Prospektive endoskopische Studien haben ergeben, daß das mittlere Alter für die Entwicklung der Polypen bei 16 Jahren liegt. Einige Personen entwickeln bereits in der ersten Lebensdekade Adenome, während die Penetranz mit 40 Jahren mit fast 100% angegeben wird (Louw 1972, Veale 1966, Burt 1996, O'Sullivan 1998).

Ein kolorektales Karzinom bei FAP ist ohne Therapie unvermeidbar und tritt im Schnitt im Alter von 39 Jahren auf. 7% der betroffenen Personen entwickeln bereits mit bis zu 21 Jahren ein Karzinom, bis zum 35. Lebensjahr liegt die Rate bei über 65% und mit 45 Jahren bei 90% (Reed 1955, Bussey 1975, Aitken 1986, Utsunomiya 1990, Burt 1996).

Der zeitliche Abstand zwischen Diagnose der FAP und kolorektalem Karzinom liegt durchschnittlich bei 4,5 Jahren. Die ersten Symptome treten bei Frauen im Mittel im 31., bei Männern im 36. Lebensjahr auf, wobei bis zur Diagnosestellung dann noch 2-4 Jahre vergehen (Alm 1973, Utsunomiya 1990).

Werden betroffene Personen erst mit dem Vorhandensein unspezifischer Symptome, wie Diarrhoe, abdominelle Schmerzen, rektale Blutung vorstellig, haben zwei Drittel von ihnen bereits ein Karzinom entwickelt (Burt 1996).

### **1.2.2. Die kolorektale und extrakolische Manifestation der FAP**

Die klassische Manifestation der FAP besteht in der Entwicklung von bis zu Tausenden von Polypen im Kolon und Rektum (Bussey 1975, Jagelman 1989). 90% der Polypen



sind kleiner als 5 mm und weniger als 1% sind größer als 1 cm. Die Polypen können manchmal ineinander übergehen und so die Oberfläche des Kolon bedecken. Die Anzahl der Polypen nimmt im Laufe der Erkrankung zu, so daß zu Beginn teilweise nur einzelne Polypen zu beobachten sind (Bussey 1975, Burt 1996).

Adenomatöse Polypen können sich auch mehr proximal im Gastrointestinaltrakt entwickeln, bei 50-100% der Polyposis-Patienten im Magen und bei mehr als 90% im Duodenum. Das Risiko einer malignen Entartung ist allerdings gering, Magenkarzinome stellen eine Seltenheit dar, und das Risiko für ein Duodenalkarzinom liegt bei ca. 10% (O'Sullivan 1998, Burt 1996, Murphy 1962, Watanabe 1978, Goodman 1988, Jagelman 1987). Jejunum- und Ileumpolypen werden selten beobachtet, ihre maligne Entartung kommt nur in Einzelfällen vor (Iida 1980, Ross 1974, Heffernon 1962, Phillips 1981).

Es gibt zahlreiche extraintestinale Veränderungen bei FAP-Patienten. Mit einer Inzidenz von 10-18% treten Desmoide – gutartige Bindegewebstumoren, ausgehend von Muskelaponeurosen – auf (Järvinen 1982, Järvinen 1987, Jones 1986), während in ca. 80% der Patienten Osteome am Gesichtsschädel und den langen Röhrenknochen vorkommen (Ida 1981, Järvinen 1982, Bülow 1984b, Utsunomiya 1975). Weiterhin tritt bei bis zu 70% eine kongenitale Hypertrophie des Retinapigmentepithels (CHRPE) auf (Traboulsi 1988). Polyposis-Patienten haben außerdem ein erhöhtes Risiko für Hirntumoren, Epidermoidzysten, papilläre Schilddrüsenkarzinome, Hepatoblastome und Adenome und Malignome der ableitenden Gallenwege und der Gallenblase (O'Sullivan 1998).

Das gleichzeitige Auftreten kolorektaler Adenome mit Desmoiden, Osteomen und CHRPE wird als Gardner Syndrom bezeichnet. Dabei können zusätzlich Weichteiltumoren des Gesichts, überzählige Zähne und Odontome beobachtet werden (Burt 1996).

Das Turcot Syndrom umfaßt die Kombination der FAP mit Hirntumoren (Turcot 1959, Burt 1996).

### **1.2.3. Genetischer Hintergrund**

Verantwortlich für die Entstehung der FAP sind Keimbahnmutationen im APC-Gen (Adenomatous Polyposis Coli). APC-Gen-Defekte sind häufig ebenfalls anzutreffen bei

sporadischen kolorektalen Karzinomen. Sie spielen eine entscheidende Rolle in der frühen Phase des Mehrschrittprozesses der Tumorentstehung (Polakis 1997).

Das APC-Gen wurde 1986 zum ersten Mal bestimmt bei der Beobachtung einer konstitutionellen interstitiellen Deletion eines Segments auf dem langen Arm des Chromosom 5 eines Patienten mit Polyposis und zahlreichen anderen angeborenen Anomalien (Herrera 1986). Der genaue Genlokus wurde mit Genkopplungs-Analysen identifiziert. Das APC-Gen liegt auf Chromosom 5q21, hat eine Länge von 6,6 kb mit 15 Exons und codiert für ein Tumorsuppressor-Protein mit 2843 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von 312 kD, das in vielen Geweben exprimiert wird, z.B. in Magen, Leber, Ösophagus, Niere, Gehirn und Auge (Petrides 1997, O'Sullivan 1998).

Hunderte von APC-Mutationen wurden mittlerweile identifiziert in Keimbahnzellen der FAP-Patienten und im Tumorgewebe von Karzinompatienten. Die allermeisten dieser Mutationen führen zu Verkürzungen des APC-Proteins (Polakis 1997).

Das APC-Protein läßt sich in zwei Hauptregionen unterteilen: einen längeren Teil mit einem carboxylgruppentragenden Ende und einen kürzeren Teil mit einer Aminogruppe am Ende.

Eine mögliche Erklärung für den dominant negativen Effekt des mutierten APC-Proteins ist die Überlegung, daß der aminogruppentragende Teil durch seine Struktur in der Lage ist, Oligomerisationen herbeizuführen, sowohl mit weiteren APC-Proteinen, als auch mit anderen Proteinen. Wenn nun ein mutiertes APC-Protein mit einem Wild-Typ-Protein oligomerisiert, wird letzteres durch die Komplexbildung inaktiviert (Reale 1996, O'Sullivan 1998).

Findet dagegen die Verkürzung des APC-Proteins im für die Oligomerisation entscheidenden Abschnitt statt, so ist dieses Protein nicht in der Lage, inaktivierende Komplexe mit Wild-Typ-Proteinen zu formen. Dies bedeutet für Patienten mit einer solchen Gen-Mutation nur eine Verringerung der Anzahl des Wild-Typ-APC-Proteins und nicht eine vollständige Inaktivierung, womit die sogenannte abgeschwächte Form der FAP erklärbar wäre (O'Sullivan 1998).

Passend dazu beschreibt u.a. Spirio, daß Patienten mit der abgeschwächten Form der FAP alle eine Mutation ihres APC-Gens in den ersten 200 Codons aufweisen, die wiederum für das aminogruppentragende Ende des APC-Proteins codieren (Spirio 1992, 1993, Reale 1996, O'Sullivan 1998).

Ebenso fand Nagase bei seinen Patienten eine Übereinstimmung des Genmutationsortes mit der unterschiedlichen Ausprägung der Polyposis in eine starke und eine schwache Form (Nagase 1992, 1993, Reale 1996, O'Sullivan 1998).

Neben der für die Oligomerisation benötigten Sequenz sind in den letzten Jahren viele weitere Regionen im APC-Gen identifiziert worden. So gibt es u.a. sogenannte Bindungsstellen für Mikrotubuli und für  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Catenine (Polakis 1997). Catenine sind eine Gruppe von zytoplasmatischen Proteinen, die bei Zell-Zell-Verbindungen im Bereich der Zonula adhaerens bzw. des Punctus adhaerens benötigt werden für die Bindung von Cadherinen (integrale Membranproteine) an die intrazellulären Aktinfilamente (Löffler 1997). Zunächst sprach man dem  $\beta$ -Catenin nur eine Funktion als Zelladhäsionsprotein zu, zumal man auch herausfand, daß das APC-Protein in der Epithelzelle immer an den Stellen der Zellmembran in konzentrierten Ansammlungen zu finden ist, die eine Migrationsaktivität aufweisen (Polakis 1997). Obwohl die genauen Wechselwirkungen zwischen dem APC-Protein und den Mikrotubuli, bzw. den Cateninen noch nicht hinreichend geklärt sind, läßt sich doch vermuten, daß ein mutiertes APC-Protein zu einer Störung der Balance zwischen Zellmigration und Zelladhäsion führt, was besonders im Bereich der Darmschleimhaut eine entscheidende Rolle spielen dürfte, da es hier physiologisch zu einer schnellen Zellerneuerung mit Wanderung der Zellen aus der Tiefe der Krypten zur Spitze der Darmzotten kommt (O'Sullivan 1998).

Widersprüchlich dazu erschien aber die Beobachtung einer APC-Protein-Sequenz, die im phosphorylierten Zustand wichtig ist für den Abbau von  $\beta$ -Catenin, was gut mit dem berichteten vermehrten Vorkommen dieses zytoplasmatischen Proteins in frühen colorektalen Karzinomen korreliert (Rubinfeld 1996, Inomata 1996, O'Sullivan 1998). Ein stärkeres Auftreten von  $\beta$ -Catenin könnte in seiner Funktion als Zelladhäsionsmolekül durch Stabilisation der Zell-Zell-Verbindung die Zellwanderung beeinträchtigen, was bei gleichzeitig erhöhter Zellproliferation zur Akkumulation von Zellen an der Krypten-Zotten-Grenze und damit zur Entstehung von Polypen führen würde (O'Sullivan 1998).

$\beta$ -Catenin hat aber neben der Funktion eines Zelladhäsionsproteins auch die Funktion eines Signaltransduktionsproteins (Polakis 1999): Bereits 1995 berichtete Baeg über die Fähigkeit des APC-Proteins, als Produkt eines Tumorsuppressorgens, den Zellzyklus zu

regulieren, und zwar beim Übergang von der G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>-Phase in die S-Phase (Baeg 1995). Wie dieses genau geschieht, war unklar, der Mechanismus mußte aber ein anderer sein als bei den bekannten Antionkoproteinen p53 und pRB, da diese im Zellkern vorkommen und das APC-Protein im Zytoplasma. Zusätzlich wurde die Theorie aufgestellt, daß  $\beta$ -Catenin in Verbindung mit bestimmten weiteren Zellfaktoren eine Rolle bei der Karzinomentwicklung spielt, und zwar durch Aktivierung der Transkription bestimmter noch nicht charakterisierter Gene (Korinek 1997, O'Sullivan 1998). Fearon fand nun heraus, daß das APC-Protein in gesunden Zellen zusammen mit anderen Proteinen für den Abbau des frei im Zytoplasma vorkommenden  $\beta$ -Catenins zuständig ist. Durch Mutation im APC-Gen oder im  $\beta$ -Catenin-Gen kann diese Funktion nicht mehr wahrgenommen werden, so daß sich freies  $\beta$ -Catenin ansammelt und dann in den Zellkern gelangt, wo es an einen bestimmten Enhancer bindet und so die Transkription von Zielgenen, wie z.B. des c-MYC-Onkogens bewirkt (Fearon 1999).  $\beta$ -Catenin läßt sich also somit als Onkogen definieren: Es kommt zum einen in menschlichen Tumorzellen in erhöhtem Maße in mutierter Form vor. Zum anderen wird seine Menge durch das APC-Protein als ein Tumorsuppressorprotein und durch ein weiteres Onkogen (wnt-1) reguliert. Seine Aktivierung kann dementsprechend erfolgen durch eine Inaktivierung des APC-Proteins, durch eine Aktivierung von wnt-Rezeptoren oder durch eine direkte Mutation des  $\beta$ -Catenin-Gens (Polakis 1999).

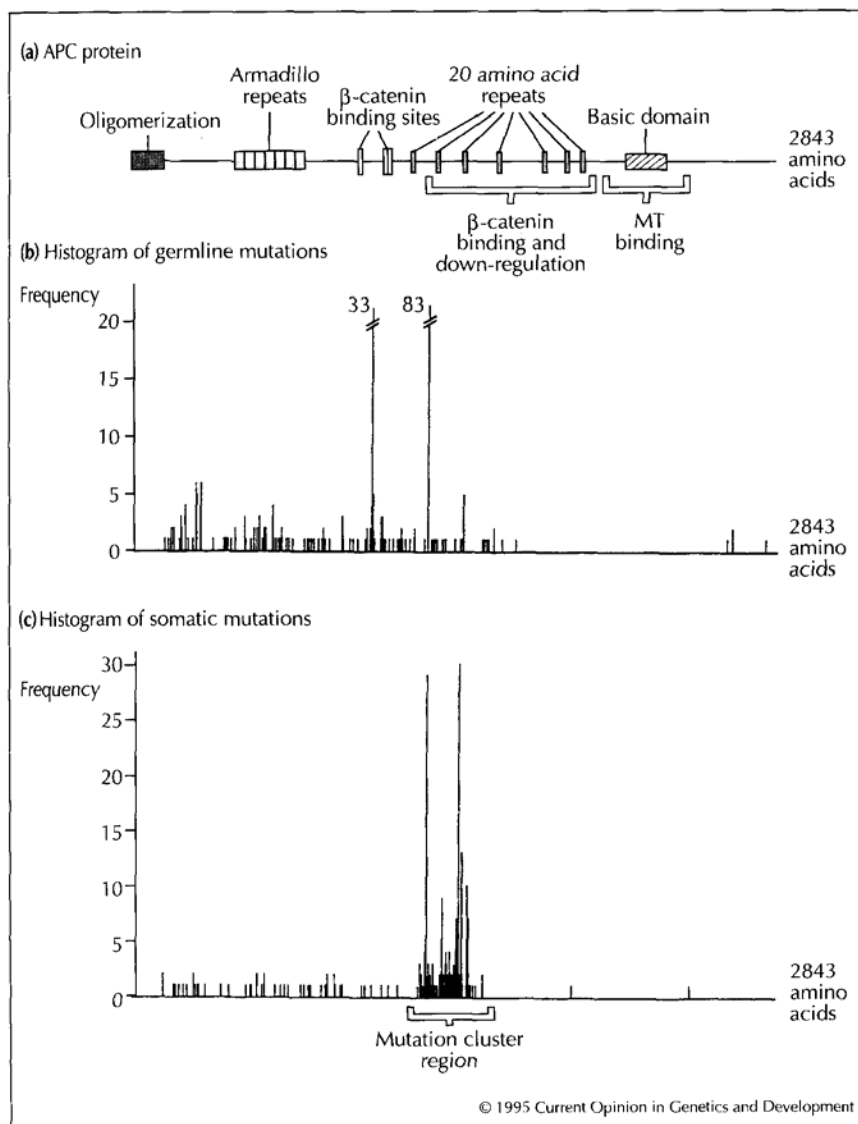


Bild 1: Darstellung des APC-Proteins und seiner Mutationen. (a) Das APC-Protein: Lineare Darstellung der Strukturmerkmale und ihrer Funktionen des aus 2843 Aminosäuren bestehenden APC-Polypeptids. (b,c) Graphische Darstellung der vorkommenden Keimbahn- und somatischen Mutationen. Die vertikale Achse zeigt in beiden Diagrammen die Häufigkeit des Auftretens der jeweiligen Mutation, an der horizontalen Achse läßt sich ihre Position im Protein ablesen, wobei der Maßstab mit dem in (a) übereinstimmt. (Aus: Polakis, P.: Mutations in the APC gene and their implications for protein structure and function. *Current Opinion in Genetics and Development* 5:66-71; 1995)

Wie bereits erwähnt gibt es mittlerweile eine sehr große Menge von identifizierten Keimbahn- und somatischen Mutationen im APC-Gen. Die Abbildung zeigt eine Zusammenstellung von 310 Keimbahnmutationen und 370 somatischen Mutationen. Sie befinden sich fast alle in der 5'-Hälfte des Gens und führen zu über 95% zu einem vorzeitigen Abbruch der Proteinsynthese, also zu verkürzten Proteinen. Ungefähr zwei

Drittel der Mutationen bewirken eine Veränderung des Leserasters, bei dem anderen Drittel entsteht durch eine einzelne Basensubstitution meist ein Stopcodon. Bei den Keimbahnmutationen fallen im Verteilungsmuster besonders die Ansammlungen bei den Codons 1061 und 1309 auf, zusammen sind es ~35% der Gesamtmenge. Die somatischen Mutationen zeigen eine sogenannte Klusterregion, in der besonders häufig die Codons 1309 und 1450 betroffen sind (Polakis 1995).

Hieraus läßt sich schließen, daß es entweder für das Tumorstadium einen Selektionsvorteil gibt bei Mutation in der Klusterregion oder daß diese Genregion besonders mutationsanfällig ist. Miyaki berichtet, daß FAP-Patienten in der Klusterregion zu 94% eine somatische Mutation aufweisen, aber zu einem geringeren Prozentsatz eine Keimbahnmutation (Miyaki 1994). Dies würde für die Theorie des Selektionsvorteils sprechen, was auch bedeuten würde, daß FAP-Patienten mit Keimbahnmutation in der Klusterregion eine schlechtere Prognose haben (Polakis 1995). Passend dazu fanden Nagase und auch Gayther in ihren Studien Übereinstimmungen zwischen einer starken Ausprägung der familiären Polyposis und Keimbahnmutation in der Klusterregion (Nagase 1992, Gayther 1994).

Neben dieser Korrelation und der oben erwähnten Ausprägung einer abgeschwächten Form der FAP bei Mutation im für die Oligomerisation entscheidenden Abschnitt, gibt es noch weitere Genotyp-Phänotyp-Korrelationen: So findet sich bei der Entwicklung einer CHRPE immer eine Genmutation jenseits von Exon 9 (Olschwang 1993, Reale 1996, O'Sullivan 1998). Scott beschreibt die Beobachtung einer familiären Häufung von Desmoiden bei nonpolypösem kolorektalem Karzinom, die in Zusammenhang steht mit einer Keimbahnmutation in Codon 1962 (Scott 1996).

Allerdings gibt es auch gegenteilige Beispiele, bei denen die gleiche Genmutation zu unterschiedlichen Ausprägungen der FAP oder auch zu verschiedenen extrakolischen Manifestationen führt. Hierdurch wird klar, daß zusätzlich nichtgenetische Faktoren, wie Umweltfaktoren, aber auch andere zelluläre Gene, sogenannte „modifizierende Gene“, eine Rolle spielen bei der Funktion des APC-Gens und der Ausprägung der FAP. Zum Beispiel sind Hormone für die vermehrte Polypenentwicklung in der Pubertät verantwortlich und auch für die Entstehung von Schilddrüsenkarzinom bei betroffenen Frauen. Ebenso ist die Entwicklung von Desmoiden assoziiert mit wiederholten chirurgischen Eingriffen. Auch die Supprimierung der Polypen durch

Sulindac steht für die Bedeutung nichtgenetischer Faktoren bei der Modifikation des klinischen Phänotyps der FAP (Reale 1996).

Keimbahnmutationen des APC-Gens sind verantwortlich für die Prädisposition der FAP-Patienten zu Adenomen, aber auch bei den sporadischen colorektalen Adenomen und Karzinomen spielen somatische Mutationen des APC-Gens eine große Rolle. Die Tumorentstehung ist aber ein mehrschrittiger Prozess, der durch unterschiedlich viele verschiedene Gendefekte zustande kommt, dazu gehören somatische Mutationen in Onkogenen, wie z.B. K-ras, und ererbte und/oder somatische Mutationen in Tumorsuppressorgenen und Mutatorgenen (DNA-Reparatur-Gene), wie z.B. APC, p53, DCC, hMSH2 und hMLH1 (Reale 1996). Durch Untersuchung von Gewebeproben der einzelnen Stadien der Adenom-Karzinom-Sequenz lassen sich die verschiedenen Mutationen zeitlich einordnen und ihre jeweiligen Folgen bestimmen. Es gibt aber natürlich auch Variationen in der Anordnung, und nicht alle bekannten Mutationen müssen zwingend vorhanden sein (Reale 1996). Neben dem APC-Gen kann auch die Mutation oder der Verlust des MCC-Gens (mutated in colon carcinoma) die frühe Phase des Adenom-Carcinom-Übergangs bestimmen. Im weiteren Verlauf treten K-ras-Mutationen auf, gefolgt von Veränderungen am DCC- und p53-Gen (Reale 1996). Es gibt Hinweise darauf, daß Mutationen in den DNA-Reparatur-Genen verantwortlich sind für die Mutationen von z.B. K-ras, DCC und p53 (Petrides 1997, Reale 1996).

Die meisten der Gene, die mit der Entwicklung kolorektaler Karzinome in Verbindung gebracht werden, sind an der Kontrolle des Zellwachstums und/oder der Wahrung der genetischen Stabilität beteiligt (Reale 1996). Forrester beschrieb die funktionelle Verwandtschaft des ras-Proto-Onkogens mit dem Protein ras p21, das eine Rolle spielt bei der transmembranösen Signalübertragung bei Zellwachstum und -differenzierung (Forrester 1987).

### **1.3. Therapie der FAP**

Patienten mit FAP müssen sich derzeit alle einer prophylaktischen Operation meist nach Abschluß der Pubertät unterziehen. Dabei werden drei verschiedene Verfahren angewandt: Proktokolektomie mit terminaler Ileostomie, ileorektale Anastomose und ileoanaler Pouch.

Die Wahl des Operationsverfahrens wird durch die Ausprägung der kolorektalen FAP und durch individuelle Unterschiede im Krankheitsbild bestimmt.

Die primäre radikale Proktokolektomie mit terminaler Ileostomie wird durchgeführt, wenn ausgedehnte Fisteln, Sphinkterinsuffizienz oder ein tiefsitzendes Rektumkarzinom gegen eine ileoanale Pouchanlage sprechen.

Bei der Kolektomie mit ileorektaler Anastomose bleibt dagegen die Kontinenz erhalten, doch besteht weiterhin ein Restrisiko zur Entwicklung von Rektumkarzinomen. Zwar wird nach dieser Operation häufig eine Spontanreversion von Rektumpolypen beobachtet, diese ist allerdings nicht dauerhaft, mit zunehmendem Abstand zum Zeitpunkt der Operation treten sie erneut auf (Moertel 1971, Jagelman 1991a).

Als Verfahren der Wahl kann heute die ileoanale Pouchoperation angesehen werden. Hierbei wird nicht nur das Organ mit der wahrscheinlichsten malignen Entartung suffizient therapiert, sondern es beinhaltet auch den Funktionserhalt und die Verbesserung der postoperativen Lebensqualität. Allerdings ist neben der durch die Komplexität des Verfahrens bedingten Komplikationsrate auch auf ein potentielles Karzinomrisiko für die Ileumpouchmukosa besonders bei Patienten mit chronischer Pouchitis hinzuweisen (Heuschen 1999).

Seit 1983 erscheinen immer wieder Studien über die Effizienz der oralen Applikation der nicht-steroidalen anti-inflammatorischen Substanz Sulindac bei der Rückbildung und Vermeidung adenomatöser Polypen. Es zeigt sich nicht nur eine Reduktion der Anzahl und Größe der Polypen, sondern teilweise auch eine Rückbildung der Desmoide. Nach Aussetzen der Sulindac-Therapie erscheinen die Polypen erneut, bei Wiederaufnahme bilden sie sich wieder zurück (Waddell 1983, Gonzaga 1985, Charneau 1990, Labayle 1991, Rigau 1991, Mäkelä 1994, Winde 1993, 1995). Waddell beschreibt außerdem einen Rückgang der Polypenentwicklung bei nicht kolektomierten FAP-Patienten (Waddell 1989).

Bei rektaler Applikation von Sulindac in Form von Suppositorien läßt sich die zur Supprimierung der Polypen erforderliche tägliche Dosis der Substanz erheblich verringern (Winde 1993, 1995, 1997).



### 1.3.1. Sulindac

Sulindac (cis-5-Fluor-2-methyl-1-[p-(methylsulfinyl)-benzylindenyl]-inden-3-Essigsäure) ist eine gelbe, geruchlose, kristalline, nicht natürlich vorkommende Substanz mit einem Schmelzpunkt von 182-185°C. Es ist bei 25°C eine schwache Säure mit einem  $pK_a$  von 4,7 und ist bei einem pH von unter 4,5 praktisch unlöslich in Wasser. Die Löslichkeit steigt auf 3,0 mg/ml bei pH 7 (Budavari 1989, Reynolds 1993). Sulindac wurde in den 70er Jahren entwickelt und ist analgetisch, antiinflammatorisch und antipyretisch wirksam (Shen 1977, Reynolds 1993). Schätzungen über die Verbreitung von Sulindac gibt es wenige, es scheint aber nur einen geringen Prozentsatz der Verschreibungen von NSAIDs auszumachen (Jones 1995, Griffin 1991).

Sulindac ist eine Prodrug-Substanz, die nach der Absorption im Menschen in zwei wesentliche Metabolite umgebaut wird: eine reversible Reduktion zu Sulindac-Sulfid, ein starker Hemmstoff der Prostaglandinsynthese, und eine irreversible Oxidation zu Sulinac-Sulfon, welches nicht antiinflammatorisch wirksam ist (Hucker 1973).

Nach oraler Applikation wird die Resorption des Sulindacs mit ca. 88% angegeben (Duggan 1977). Bis zu 50% der Reduktion zu Sulfid geschieht durch die Bakterien der Kolonflora, wahrscheinlich auch bei erneuter Darmpassage nach Exkretion in die Gallenflüssigkeit. Sulindac scheint in stärkerem Ausmaß einem enterohepatischen Kreislauf zu unterliegen (Strong 1985, 1987). Die Leber ist ebenfalls an der Reduktion zum Sulfid beteiligt, aber auch die Niere (Duggan 1980).

Die Plasmabindungsrate von Sulindac ist sehr hoch und die mittlere Halbwertszeit liegt bei 97h (Russeva 1994, Strong 1985).

Nach oraler Gabe von einmalig 200mg Sulindac wird die höchste Plasmakonzentration von 4,7 µg/ml nach 1,6 h erreicht, bzw. laut einer anderen Studie 5,4 µg/ml nach 1 h (Strong 1985, Duggan 1977). Die höchste Konzentration im Plasma wird beim Sulfid nach 3.1 h erreicht und beträgt 2.7 mg/ml. Seine Halbwertszeit lag bei 14 h, bzw. bei 2,6 h bei Patienten mit Ileostoma. Nach 2,9 h wurde die höchste Plasmakonzentration des Sulfonmetaboliten mit 1,5 mg/ml beobachtet, wobei dessen Halbwertszeit bei 20 h, bzw. 5,4 h bei Ileostomapatienten lag (Strong 1985).

Der größte Anteil des Sulindacs wird beim Menschen über den Urin ausgeschieden, und zwar als Sulindac oder als Sulfonmetabolit, sowohl in freier Form, als auch konjugiert mit Glukuronsäure, wobei die stärkste Fraktion das konjugierte Sulfon darstellt. Es

werden keine signifikanten Mengen von freiem oder konjugiertem Sulfid im Urin gefunden, womit eine geringere Schädigung der Nierenfunktion als durch andere NSAIDs erklärbar wäre, da hauptsächlich die biologisch inaktive Form des Sulindac über die Niere ausgeschieden wird. Ein weiterer Anteil wird über den fäkalen Weg eliminiert, vor allem als konjugiertes Sulfon und Sulfid (Duggan 1977, Miller 1984). Patienten mit einer Niereninsuffizienz im Endstadium weisen geringere Plasmakonzentrationen von Sulindac-Sulfid auf. Außerdem findet man bei ihnen eine verlängerte Halbwertszeit des Sulfons (Ravis 1993).

Die Effektivität von Sulindac bei FAP dürfte mit seiner besonderen Pharmakokinetik zuhängen, die zu hohen Konzentrationen seines aktiven Metaboliten Sulindac-Sulfid im Dickdarmlumen führt (Hucker 1973, Duggan 1977, Shen 1977).

### **1.3.2. Sulindac bei FAP**

Neben zahlreichen nichtrandomisierten Interventionsstudien zur Effektivität von Sulindac bei FAP (siehe 1.3.) liegen auch drei randomisierte, placebo-kontrollierte Doppelblindstudien vor. Labayle fand bei einer täglichen oralen Dosis von 400 mg bei 6 von 9 Patienten eine komplette, bei den anderen 3 Patienten eine fast komplette Polypenreversion (Labayle 1991). Eine Reduzierung der Polypenanzahl um 56 % und der Polypengröße um 65 % beobachtete Giardiello bei 22 Patienten und einer Sulindacosis von 300 mg/d (Giardiello 1993). Nugent verabreichte 400 mg täglich an 24 Patienten, alle mit Polypen im Duodenum und 14 von ihnen mit Rektumpolypen. Im Duodenum stellte sich eine Reduzierung der Zellproliferation und der Polypenanzahl heraus, im Rektum waren beide Effekte stärker ausgeprägt (Nugent 1993).

Keine signifikante Reduzierung der Zellproliferation unter Sulindac fand dagegen eine andere Studie (Spagnesi 1994), während eine weitere Studie eine Reduzierung um 20 % feststellte (Winde 1997).

### **1.3.3. Wirkmechanismen von Sulindac**

In Anbetracht der Vielzahl von unterschiedlichen, oft auch widersprüchlichen Erklärungen und Studien bezüglich des Wirkmechanismus von Sulindac liegt die Überlegung nahe, daß dieser sehr komplex ist und aus mehreren Faktoren besteht.

Zunächst einmal sind NSAIDs in der Lage, das Enzym Cyclooxygenase (COX) zu hemmen. Dieses existiert in zwei Isoenzymen, COX-1 und COX-2. COX-1 wird in einer Vielzahl verschiedener Zellen und Geweben exprimiert (Williams 1996), während COX-2 zu einer Klasse von Genen gehört, die direkt nach Stimulation der Zellen durch Wachstumsfaktoren, Zytokine und Tumorpromotoren exprimiert werden (Nathans 1988, Herschman 1991). COX-2 kommt also vermehrt vor bei Entzündung und in malignen Tumorzellen (Sano 1995, DuBois 1996a), und kann als Tumorpromoter im Intestinaltrakt angesehen werden (Prescott 1996, Oshima 1996).

Prescott fand durch eine Studie mit Mäusen, denen sowohl das APC-Gen als auch das COX-2-Gen fehlte, weiter heraus, daß eine erhöhte COX-2-Expression direkt mit einer Mißfunktion des APC-Gens in Zusammenhang steht (Prescott 1996). Es wird spekuliert, daß die Menge der exprimierten COX-2 über die Signalkette  $\beta$ -Catenin und LEF-1, einem Transkriptionsfaktor, reguliert wird, da das  $\beta$ -Catenin, wie bereits in 1.2.3 erwähnt, durch das APC-Protein abgebaut wird, und somit eine permanente Transkription des COX-2-Gens bei defektem APC-Gen erklärbar wäre. Ob diese Regulation so direkt abläuft, oder ob weitere Faktoren in der Signalkette eine Rolle spielen, muß noch untersucht werden (Marks 2000).

Vermehrt vorkommende COX-2 ist in der Lage, Epithelzellen aus dem Intestinaltrakt von Ratten in der G<sub>1</sub>-Phase zu halten und sie vor Apoptose zu bewahren (Tsujii 1995, DuBois 1996b).

Tsujii demonstrierte, daß die Expression von COX-2 Kolonkarzinomzellen dazu befähigt, Metastasen zu bilden (Tsujii 1997). Kürzlich wurde entdeckt, daß bei Aktivität der Cyclooxygenase-2 proteolytisch wirksame Enzyme entstehen, die den Tumorzellen die Invasion ins umliegende Gewebe erleichtern können und damit auch die Metastasenbildung (Marks 2000).

Ein weiterer wichtiger Punkt für die Tumorentwicklung ist die Gefäßneubildung. Auch hier haben Experimente ergeben, daß COX-2 in der Lage ist, die Bildung angiogenetischer Faktoren zu steigern, während den nicht-steroidalen anti-inflammatorischen Substanzen ein anti-angiogenetischer Effekt zugesprochen wird (Marks 2000).

Die Hemmung der Cyclooxygenase durch NSAIDs verringert natürlich nicht nur die bisher genannten tumorbegünstigenden Faktoren, sondern verhindert vor allem auch die

Synthese der Prostaglandine, eines der Hauptprodukte dieses Enzyms. Prostaglandine haben vielfältige biologische Effekte auf die Zelle, z.B. Stimulation der Zellproliferation und Unterdrückung der Immunantwort (Marnett 1992). Sie können außerdem das Tumorwachstum stimulieren, die DNA- und RNA-Synthese in Karzinomzellen steigern und auch durch Bindung an das Kernchromatin die DNA-Synthese verändern, wodurch man sie als Tumorpromotoren bezeichnen kann (Lupulescu 1975, 1977, 1978a, 1978b, 1980). In vielen malignen Tumoren wurden erhöhte Prostaglandinspiegel gefunden. Es gilt als gesichert, daß Prostaglandine die Zellproliferation steigern und Apoptose verhindern können, problematisch ist ihre große Vielfalt mit den teilweise sehr unterschiedlichen Effekten (Marks 2000).

Giardiello untersuchte die Wirkung von Sulindac auf die Menge von fünf Prostaglandinmetaboliten in der Rektummukosa. Vor der Behandlung war nur das Thromboxan B<sub>2</sub> bei den FAP-Patienten signifikant erhöht gegenüber der Kontrollgruppe. Bis auf das Prostaglandin D<sub>2</sub> waren nach der Sulindacbehandlung alle Prostaglandinmetabolitenlevels signifikant erniedrigt verglichen mit vorher, wobei allerdings die Unterschiede zwischen den Patienten bezogen auf die Auswirkung des Sulindac sehr groß waren (Giardiello 1998).

Waddell stellte die Hypothese auf, daß die Hemmung des oxidativen Prozesses der Prostaglandinsynthese durch Sulindac ein vermindertes Vorkommen von freien Radikalen und eine Vermehrung von Reduktionsäquivalenten bedingt, was zu einer Dephosphorylierung der interzellulären Kontaktzonen und der an die Mikrotubuli gebundenen Proteine führt, wodurch deren Funktion auch ohne Vorhandensein des APC-Proteins wiederhergestellt würde (Waddell 1995).

Auch die gentoxischen Nebenprodukte der COX-Reaktion wie Malondialdehyd und reaktive Sauerstoffspezies werden bei Hemmung durch NSAIDs vermindert gebildet, was einen Schutz vor maligner Entartung im Anfangsstadium der Tumorgenese darstellen kann (Marks 2000).

Chan veröffentlichte 1998 eine neue Theorie über die Fähigkeit von Sulindac, Apoptose zu induzieren: Wenn die Cyclooxygenase gehemmt wird, reichert sich Arachidonsäure als ihr Substrat an. Diese aktiviert dann das Enzym Sphingomyelinase, das die Reaktion von Sphingomyelin zu Ceramid katalysiert. Ceramid wiederum ist ein bekannter Mediator der Apoptose (Chan 1998).

Es gibt aber auch Effekte von Sulindac, die nicht mit einer Hemmung der Cyclooxygenase in Verbindung stehen. Gibt man Sulindac-Sulfon, das bekanntermaßen keinen Einfluß auf die COX-Aktivität hat, in pharmakologischer Menge zu bestimmten Kolonkarzinomzellen, so wird die Zellproliferation gehemmt und die Apoptoserate erhöht (Thompson 1995).

Bei einer klinischen Studie mit FAP-Patienten wurden unter Sulindac-Sulfon eine nicht signifikante höhere Apoptoserate der Schleimhautzellen und eine muzinöse Differenzierung der Polypen beobachtet (van Stolk 2000).

Außerdem können Sulindac-Sulfid und Sulindac-Sulfon die Menge bestimmter Proteine, wie cdc2, reduzieren, die eine Rolle spielen bei der Regulation des Zellzyklus, wodurch diese Metaboliten in der Lage sind, die Zellproliferation zu hemmen (Shiff 1996).

Schnitzler beschrieb 1996 die Induktion der Expression von APC-mRNA durch Sulindac-Sulfid und -Sulfon an Kolonkarzinomzellen, was angesichts der großen Rolle, die das APC-Gen in der Tumorgenese spielt, sehr interessant klingt, jedoch bleibt die Frage offen, welchen Nutzen ein erhöhter mRNA-Spiegel eines defekten Gens hat (Schnitzler 1996).

Bei Untersuchungen an Kolonkarzinomzellen beobachtete Hanif, daß die Hemmung des Zellwachstums nicht assoziiert war mit einer Hemmung der Prostaglandinsynthese (Hanif 1995). Ein Jahr später beschrieb er seine Untersuchung an Zellen, denen die Fähigkeit der Prostaglandinsynthese fehlte. Die Zugabe von Prostaglandinen konnte bei ihnen nicht den antiproliferativen Effekt von Sulindac aufheben (Hanif 1996).

Außerdem ist Sulindac in der Lage, Apoptose zu induzieren, ohne die Zellproliferation zu beeinflussen, was ebenfalls für die Unabhängigkeit seiner Effektivität von der Prostaglandinsynthese spricht (Giardiello 1998).

Eine wichtige Fähigkeit von Sulindac wurde 1998 beschrieben: Sein Metabolit Sulindac-Sulfid ist in der Lage, die Aktivierung der Raf-Kinase durch das G-Protein p21ras zu verhindern, wodurch die Signaltransduktionskaskade unterbrochen wird und keine Aktivierung von u.a. Transkriptionsfaktoren erfolgen kann. Dies geschieht durch direkte nichtkovalente Bindung des Sulfids an p21ras und verhindert dessen Andocken an die Bindungsstelle der Raf-Kinase. Außerdem kann Sulindac-Sulfid die Aktivierung von p21ras durch das Nukleotidaustauschprotein CDC25 blockieren. Diese

Beobachtungen verdeutlichen das Potential von Sulindac durch das Blockieren des r21ras-Signaltransduktionsweges gegen bestimmte Krebserkrankungen zu wirken (Herrmann 1998).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß der chemopräventive Effekt von Sulindac auf Kolonkarzinomzellen auf einer Kombination prostaglandinabhängiger und prostaglandinunabhängiger Mechanismen zu beruhen scheint.

#### **1.3.4. Nebenwirkungen von Sulindac**

Es gibt nur sehr wenige Studien über die Nebenwirkungen speziell von Sulindac. Die folgenden Ausführungen beziehen sich daher meistens auf NSAIDs ausgenommen Aspirin, was aber in Anbetracht der gleichen Wirkmechanismen zur Beurteilung kein Problem darstellen dürfte.

Die meisten NSAID-induzierten Nebenwirkungen werden durch die Hemmung der Cyclooxygenase hervorgerufen, vor allem durch die der COX-1, da die physiologischen Funktionen der Prostaglandine und der nachfolgenden Thromboxane und Prostazykline gestört sind.

Am häufigsten betroffen ist der Gastrointestinaltrakt. NSAIDs können die Schleimhaut des Ösophagus schädigen und den gastroösophagealen Reflux verschlimmern (Heller 1982, Kikendale 1991). Sie verursachen gastrointestinale Blutungen und Ulzera (Morris 1991, Fries 1991). Im Dün- und Dickdarm können schädigende Effekte, einschließlich Entzündungen zu Blut- und Proteinverlust, Verengung, Perforation und Diarrhoe führen (Bjarnason 1987, 1993, Matsushashi 1992, Kwo 1995, Langman 1985). Eine neuere Beobachtung ist die sogenannte „Diaphragma-like Disease“, die vor allem durch eine Fibrose der Submukosa charakterisiert ist (Monahan 1992, Davies 1995). Außerdem kann es zu einer Verschlimmerung entzündlicher Darmerkrankungen kommen (Bjorkman 1998). Im Zusammenhang mit den Auswirkungen nichtsteroidaler Antiphlogistika auf den Dün- und Dickdarm wird von Eisenmangelanämien, Gewichtsverlust und abdominalen Schmerzen berichtet (Monahan 1992, Davies 1995).

In der Niere kann die verminderte Prostaglandinproduktion zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion mit Diureseminderung führen (Brater 1985, Kleinknecht 1986, Stillman 1990). Außerdem wurden akutes Nierenversagen, allergische interstitielle

Nephritis, Hyperkaliämie und ein vermindertes Ansprechen auf Furosemid beschrieben (Perez-Gutthann 1996, Murray 1993, Patrono 1986, Nesher 1986).

NSAIDs können Auswirkungen auf den Blutdruck haben, indem sie die Effektivität von Antihypertensiva herabsetzen, bei Hypertonikern den Blutdruck erhöhen und bei alten Menschen einen Hypertonus hervorrufen (Radack 1987, Johnson 1994, Gurwitz 1994).

In seltenen Fällen kann es zur Lebertoxizität kommen (Rodriguez 1994), wobei die klinische Manifestation von einer schwachen Cholestase bis zur schweren Leberzellschädigung reichen kann (Bjorkman 1998).

## **2. Material und Methoden**

Die vorliegende retrospektive Arbeit stellt die Ergebnisse der laborchemischen Verlaufskontrollen der seit 1991 in Münster durchgeführten klinischen Studie zur Verabreichung der nichtsteroidalen antiinflammatorischen Substanz Sulindac an Patienten mit adenomatöser Polyposis coli zusammen.

### **2.1. Informationsgewinnung**

Zur Auswertung wurden die Krankenakten der betroffenen Patienten verwendet.

Der untersuchte Zeitraum reicht von 1991 bis zum 01.03. 1999.

Die Genehmigung der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der WWU Münster vom 06.02.1991 lag vor.

Die Studie ist beim Bundesgesundheitsamt Berlin gemäß § 40, 41 AMG mit der Nummer 6594/40 registriert und hinterlegt.

Der Regierungspräsident von Münster wurde durch Mitteilung vom 15.03.1991 von der Studie in Kenntnis gesetzt.

Das schriftliche Einverständnis der Patienten zu den Blutentnahmen lag vor.

### **2.2. Patientengut**

Es nehmen 36 Patienten an der Untersuchung teil, davon sind 16 Männer und 20 Frauen. Das Geschlechtsverhältnis männlich : weiblich verhält sich demnach wie 1:1,25.

Das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten beträgt 40,6 Jahre. Das mediane Alter liegt bei 42 Jahren, wobei das Verteilungsmuster von 23 bis 55 Jahre reicht. Die Männer weisen ein Durchschnittsalter von 42,9 Jahren bei einem Median von 40 Jahren auf. Die Altersverteilung reicht hier von 23 bis zu 70 Jahren. Das Gesamtdurchschnittsalter beträgt 41,6 Jahre, das mediane Alter des Kollektivs liegt bei 41 Jahren.

Die Altersangaben beziehen sich auf das Lebensalter der Patienten am 01.03.1999.

16 der Patienten, deren Laborwerte in dieser Arbeit untersucht werden, haben bereits 1991 mit der Einnahme von Sulindac begonnen, die anderen sind nach und nach in die Studie aufgenommen worden, die letzten erst 1998.



Außerdem mußten einige Patienten aus unterschiedlichen Gründen, wie z.B. Schwangerschaft oder Wohnortwechsel, mit der Therapie aufhören oder sie unterbrechen, so daß die Ergebnisse ihrer Laborkontrollen nur bis zu dem jeweiligen Zeitpunkt in die Auswertung eingebracht werden.

### **2.3. Untersuchte Laborwerte**

Um eventuell auftretende Nebenwirkungen der Sulindacbehandlung erkennen zu können, wurden regelmäßig laborchemische Kontrollen bei den behandelten Patienten vorgenommen. In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse folgender Blutwerte ausgewertet:

**Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten** und **Differentialblutbild** zur Erfassung des hämatopoetischen Systems, **Gesamt-Bilirubin, GOT, GPT, LDH, Alkalische Phosphatase,  $\gamma$ -GT** und **Pseudocholinesterase** für die Leberfunktion, **Kreatinin** für die Nierenfunktion, sowie die Tumormarker **CEA** und **CA 72-4**.

Neben der durchgehenden Verlaufskontrolle der Blutwerte unabhängig von der Sulindacosis gibt es außerdem eine Unterteilung der Werte nach der Menge des im Zeitraum vor der jeweiligen Blutuntersuchung eingenommenen Sulindacs. Es erfolgt jeweils eine Auswertung für die Applikation von 300mg Sulindac täglich und eine für die Gabe von 50mg.

### **2.4. Statistische Auswertung**

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgt mit Hilfe des Statistiksystems *SPSS 8.0 für Windows*. Ziel ist die Erfassung möglicher Trendentwicklungen der gewählten Laborparameter, die auf die Einnahme von Sulindac zurückzuführen sind.

Es wird jeweils eine Graphik in Form eines Boxplots erstellt, indem der Median, das 1. und das 3.Quartil, Maximum und Minimum, sowie besonders stark abweichende Werte für die einzelnen Untersuchungsdaten dargestellt sind und somit über den gesamten Zeitraum vergleichbar werden. Parallel dazu wird jeweils eine Tabelle erstellt, aus der Mittelwert, Maximum und Minimum, sowie die Standardabweichung hervorgehen. Als verbindendes Element wird sowohl in der Graphik als auch in der Tabelle die Anzahl (N) der Patienten angegeben, von denen zum jeweiligen Untersuchungsdatum ein entsprechender Laborwert existiert.

### **3. Ergebnisse**

Zur Beurteilung des Einflusses von Sulindac auf die Funktion des blutbildenden Systems, der Leberfunktion und der Nierenfunktion werden die erhobenen Laborwerte graphisch und tabellarisch so dargestellt, daß die zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten gemessenen Werte miteinander verglichen werden können. Bei diesen Verläufen über die Zeit zeichnen sich nicht nur mögliche Trendveränderungen des Patientenkollektivs ab, sondern auch individuelle Reaktionen auf die Behandlung.

Die in die Graphiken eingefügten Referenzwertlinien erleichtern das Erkennen der klinischen Relevanz der Ergebnisse.

### 3.1. Auswertung unabhängig von der Sulindacdosierung

Zunächst werden die Ergebnisse der Laborkontrollen unabhängig von der jeweiligen Menge des verabreichten Sulindacs gezeigt.

Aus verschiedenen Gründen gibt es nicht zu jedem Untersuchungszeitpunkt von jedem Patienten die entsprechenden Blutwerte. Zum einen haben die betroffenen Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit der Sulindactherapie begonnen. Weiterhin gab es während der ersten 60 Wochen der Studie (1991/92) jeweils nach 6 Wochen eine Kontrolluntersuchung, später nur noch alle 3 Monate. Außerdem mußten einige Patienten aus Gründen wie Schwangerschaft oder Wohnortwechsel die Therapie beenden oder unterbrechen, so daß ab diesem Zeitpunkt keine Ergebnisse mehr vorliegen. Andere Patienten wiederum erschienen nicht immer regelmäßig zu ihren Terminen, oder aus dem abgenommenen Blut konnten keine gültigen Werte ermittelt werden, so daß zwischendurch immer mal wieder Werte fehlen. Um trotzdem vergleichbare Daten zu erhalten, sind unter U0 alle Erstuntersuchungsergebnisse zusammengefaßt, U6 bedeutet nach 6 Wochen Sulindacinnahme, U12 nach 12 Wochen, etc.

Die Boxplots müssen so interpretiert werden, daß das 1. und 3.Quartil dargestellt ist, so daß in der Box 50% der Werte liegen. Außerdem kann der Median, sowie der Maximal- und Minimalwert abgelesen werden, wenn diese nicht weiter als der 1.5-fache Interquartilabstand von der Box entfernt sind. Alle weiter entfernten Werten werden als „Ausreißer“ extra gekennzeichnet und mit den Initialien des jeweiligen Patienten versehen.

Die zu jeder Graphik gehörende entsprechende Tabelle zeigt wie sie die Anzahl (N) der Patienten, von denen zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt ein Laborwert existiert, sowie Maximum, Minimum, Mittelwert und die Standardabweichung.

Diese Art der Auswertung erfolgt für Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Differentialblutbild, Gesamtbilirubin, GOT, GPT, LDH, Alkalische Phosphatase,  $\gamma$ -GT, PCHE, Kreatinin, CEA und CA 72-4.

Für das Differentialblutbild und die PCHE gibt es nur bis zur U48 Ergebnisse der Laborwerte, danach wurden diese Parameter nur noch sporadisch kontrolliert, so daß sie in dieser Arbeit keine Verwendung mehr finden konnten.

## Auswertung der Ergebnisse der Erythrozytenzählung

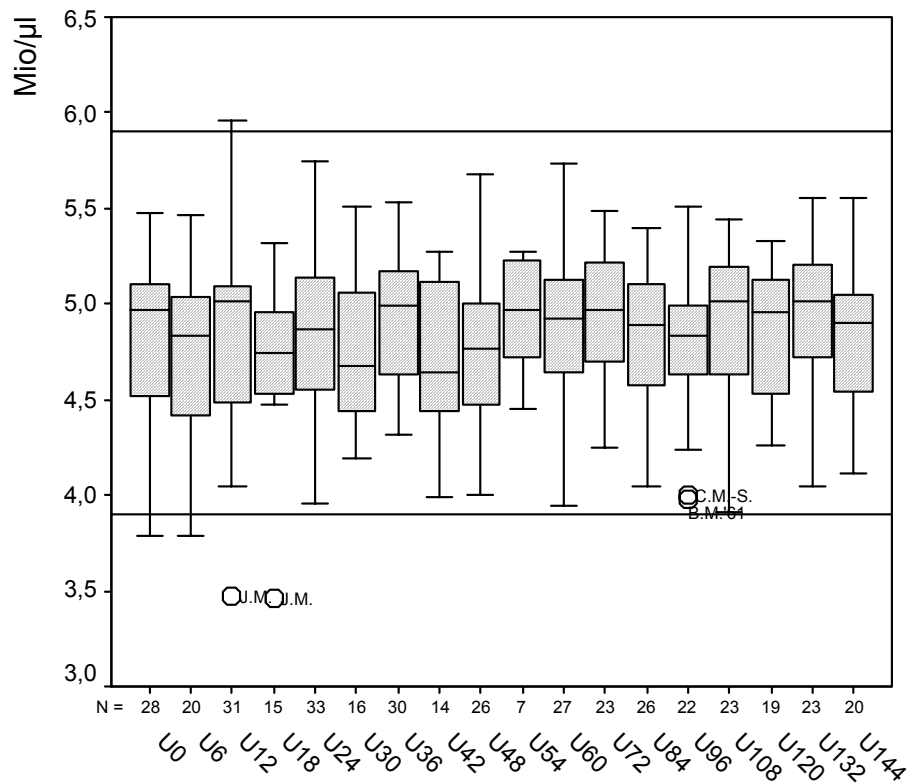


Abbildung 1a: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der Erythrozytenzählung der untersuchten Patienten zu Beginn der Sulindacbehandlung (U0) und zu den Verlaufskontrollen bis U144.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U0	28	3,79	5,48	4,80	,47
U6	20	3,79	5,47	4,75	,44
U12	31	3,47	5,96	4,82	,50
U18	15	3,46	5,32	4,72	,45
U24	33	3,96	5,75	4,83	,44
U30	16	4,19	5,51	4,76	,40
U36	30	4,32	5,53	4,92	,31
U42	14	3,99	5,27	4,72	,41
U48	26	4,00	5,68	4,78	,42
U54	7	4,45	5,27	4,94	,33
U60	27	3,94	5,73	4,88	,37
U72	23	4,25	5,49	4,93	,36
U84	26	4,05	5,40	4,84	,34
U96	22	3,98	5,51	4,78	,37
U108	23	3,91	5,44	4,87	,43
U120	19	4,26	5,33	4,86	,35
U132	23	4,05	5,55	4,95	,40
U144	20	4,11	5,56	4,83	,38

Tabelle 1a: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der Erythrozytenzählung in Mio/µl entsprechend der Abbildung 1a.

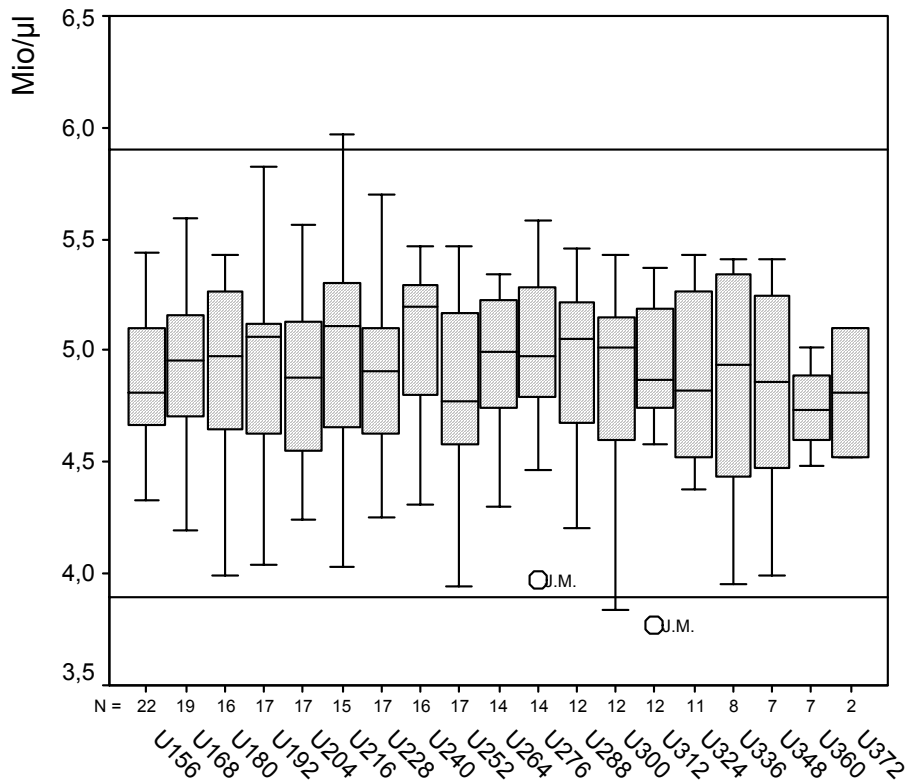


Abbildung 1b: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der Erythrozytenzählung der untersuchten Patienten zu den Verlaufskontrollen U156 bis U372.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U156	22	4,33	5,44	4,86	,34
U168	19	4,19	5,59	4,90	,39
U180	16	3,99	5,43	4,93	,42
U192	17	4,04	5,82	4,91	,43
U204	17	4,24	5,56	4,85	,37
U216	15	4,03	5,97	4,97	,52
U228	17	4,25	5,70	4,94	,40
U240	16	4,31	5,47	5,05	,35
U252	17	3,94	5,47	4,86	,41
U264	14	4,30	5,34	4,91	,32
U276	14	3,97	5,58	4,96	,42
U288	12	4,20	5,46	4,91	,39
U300	12	3,84	5,43	4,87	,47
U312	12	3,77	5,37	4,87	,43
U324	11	4,38	5,43	4,89	,40
U336	8	3,95	5,41	4,85	,56
U348	7	3,99	5,41	4,81	,54
U360	7	4,48	5,01	4,74	,20
U372	2	4,52	5,10	4,81	,41

Tabelle 1b: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der Erythrozytenzählung in Mio/µl entsprechend der Abbildung 1b.

Der Referenzbereich der Erythrozytenzahl wird mit 3,90-5,90 Mio/ $\mu$ l angegeben, wie auch in den Abbildungen 1a und 1b durch entsprechende Referenzbereichslinien gekennzeichnet.

Es läßt sich zu keiner Zeit ein signifikanter Trend der gemessenen Werte des Patientenkollektivs erkennen.

Patient J.M. fällt bei den Verlaufskontrollen U12 und U18 durch geringfügige Unterschreitung des Referenzbereichs auf. Aus der Krankenakte des betreffenden Patienten läßt sich entnehmen, daß aufgrund der niedrigen Erythrozytenzahlen ein Eisenpräparat verordnet wurde, woraufhin sich der Erythrozytengehalt in den unteren Referenzbereich normalisierte.

Abgesehen davon zeigen selbst die Maximal- und Minimalwerte nur selten eine äußerst geringe Über-, bzw. Unterschreitung der Grenzen des Referenzbereichs.

## Auswertung der Ergebnisse der Leukozytenzählung

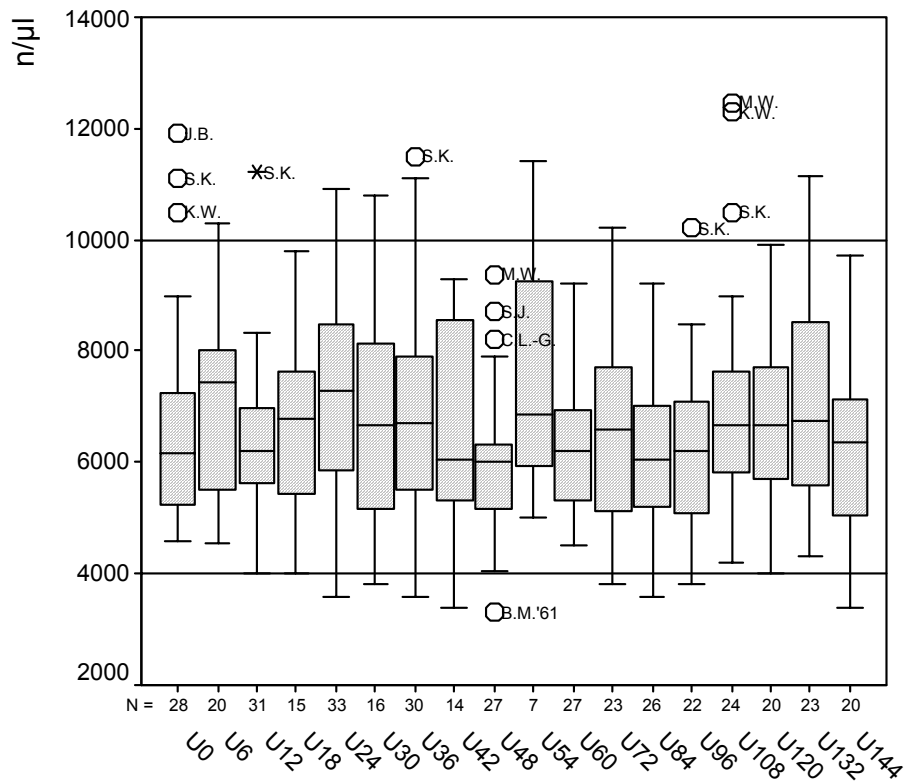


Abbildung 2a: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der Leukozytenzählung der untersuchten Patienten zu Beginn der Sulindacbehandlung (U0) und zu den Verlaufskontrollen bis U144.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U0	28	4600	11900	6681	1971
U6	20	4560	10300	7082	1845
U12	31	4000	11220	6388	1383
U18	15	4000	9800	6687	1765
U24	33	3600	10900	7205	1905
U30	16	3800	10780	6813	2125
U36	30	3600	11500	6925	1909
U42	14	3400	9310	6436	1926
U48	27	3300	9370	5980	1377
U54	7	5000	11400	7666	2393
U60	27	4500	9200	6243	1226
U72	23	3800	10200	6550	1750
U84	26	3600	9200	6175	1404
U96	22	3800	10200	6230	1472
U108	24	4200	12460	7171	2072
U120	20	4000	9900	6850	1504
U132	23	4330	11130	7085	1959
U144	20	3400	9730	6223	1677

Tabelle 2a: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der Leukozytenzählung in n/μl entsprechend der Abbildung 2a.

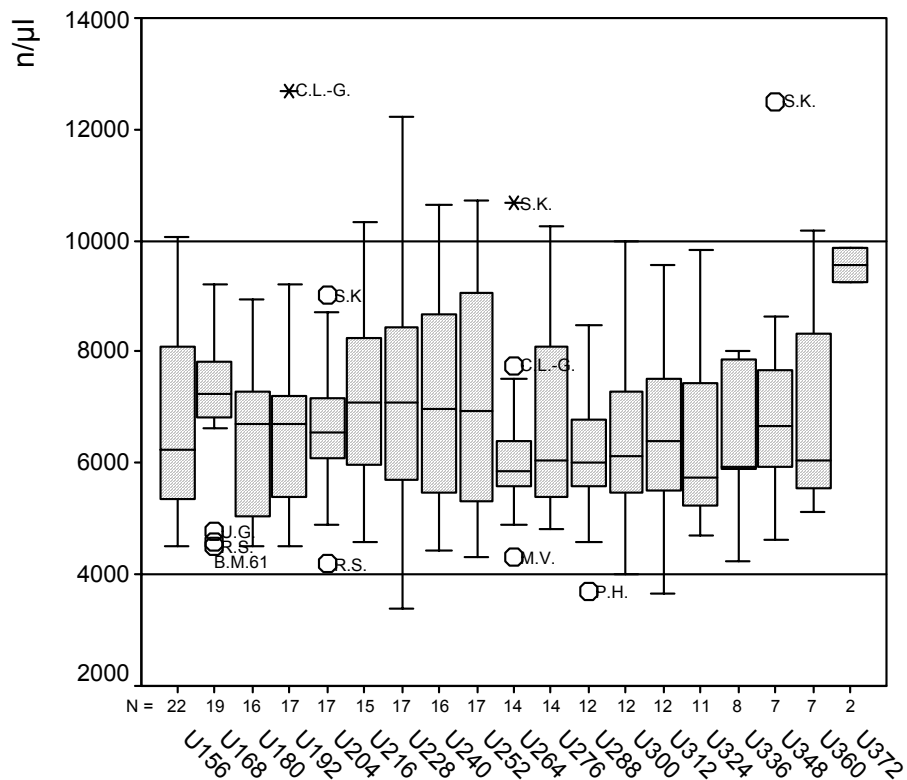


Abbildung 2b: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der Leukozytenzählung der untersuchten Patienten zu den Verlaufskontrollen U156 bis U372.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U156	22	4490	10050	6697	1712
U168	19	4500	9220	7147	1348
U180	16	4500	8930	6404	1311
U192	17	4500	12690	6869	2008
U204	17	4190	9010	6666	1299
U216	15	4600	10340	7129	1712
U228	17	3400	12230	7119	2066
U240	16	4440	10660	7209	1873
U252	17	4300	10710	7210	2236
U264	14	4300	10680	6289	1544
U276	14	4800	10240	6795	1792
U288	12	3680	8500	6079	1259
U300	12	4000	10000	6400	1574
U312	12	3650	9560	6517	1548
U324	11	4700	9850	6498	1816
U336	8	4250	8020	6463	1328
U348	7	4640	12500	7291	2611
U360	7	5110	10190	7009	2039
U372	2	9270	9890	9580	438

Tabelle 2b: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der Leukozytenzählung in n/μl entsprechend der Abbildung 2b.



Der Referenzbereich der Leukozyten wird mit 4000-10000/ $\mu$ l angegeben, wie auch in den Abbildungen 2a und 2b durch entsprechende Referenzbereichslinien gekennzeichnet.

Es läßt sich zu keiner Zeit eine signifikante Trendentwicklung der Leukozytenzahlen des Patientenkollektivs erkennen.

Während die meisten Überschreitungen des Referenzbereichs nur akzidentiell auftreten, findet sich bei Patient S.K. zu mehreren Untersuchungszeitpunkten eine Erhöhung der Leukozytenzahl. Da der Patient laut Krankenakte als Raumpfleger arbeitet, können die damit verbundenen häufig auftretenden ekzematösen Hautveränderungen der Hände und der oberen Extremität als Erklärung herangezogen werden.

Die übrigen einzeln vorkommenden Überschreitungen des Referenzbereichs sind durch Erkältungskrankheiten oder ähnliche Infekte erklärbar.

## Auswertung der Ergebnisse der Thrombozytenzählung

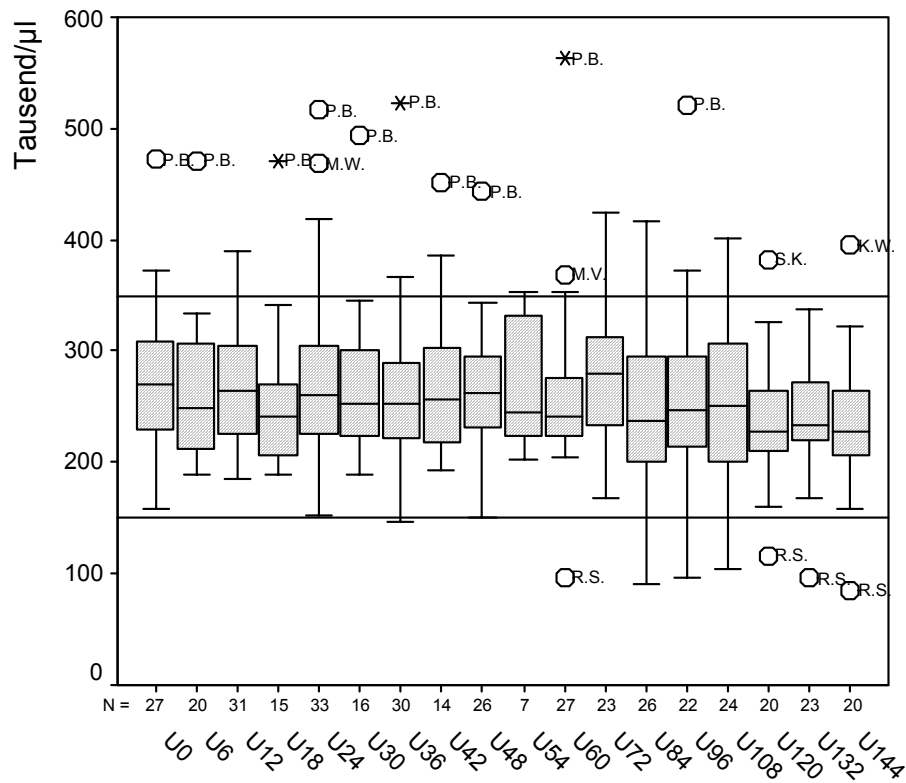


Abbildung 3a: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der Thrombozytenzählung der untersuchten Patienten zu Beginn der Sulindacbehandlung (U0) und zu den Verlaufskontrollen bis U144.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U0	27	159	472	274	66
U6	20	190	471	265	69
U12	31	186	390	266	54
U18	15	190	471	258	75
U24	33	152	517	275	77
U30	16	190	493	270	75
U36	30	146	523	262	71
U42	14	192	452	275	75
U48	26	151	443	264	57
U54	7	202	354	273	64
U60	27	97	563	262	80
U72	23	168	425	276	67
U84	26	91	417	251	75
U96	22	96	521	260	83
U108	24	105	401	258	72
U120	20	116	382	239	59
U132	23	96	338	241	57
U144	20	85	395	233	65

Tabelle 3a: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der Thrombozytenzählung in Tausend/µl entsprechend der Abbildung 3a.

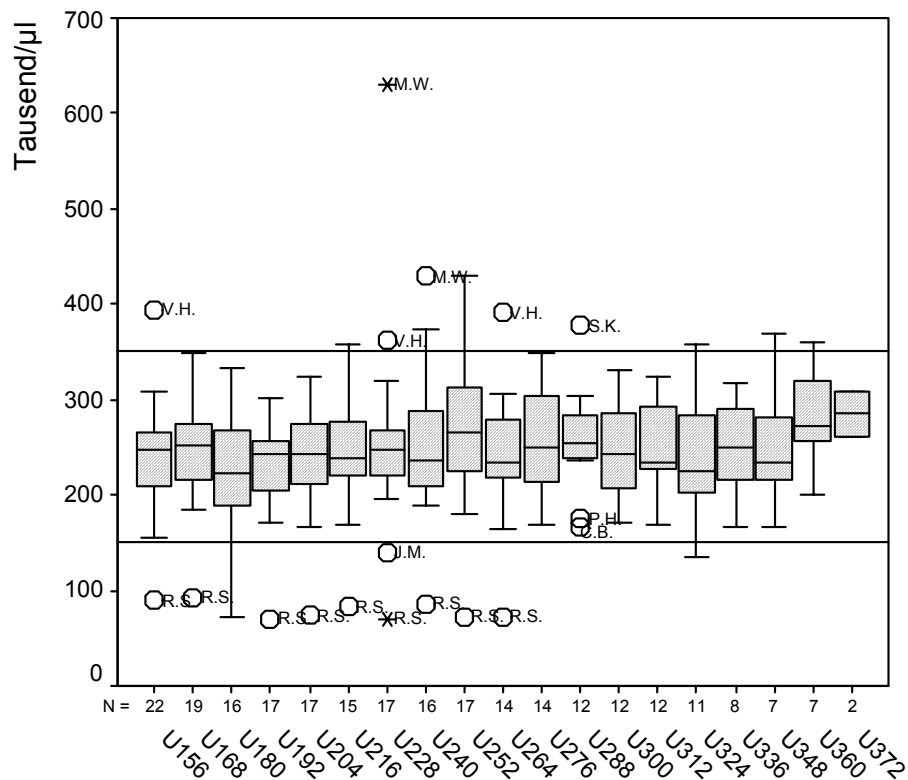


Abbildung 3b: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der Thrombozytenzählung der untersuchten Patienten zu den Verlaufskontrollen U156 bis U372.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U156	22	89	395	240	60
U168	19	93	348	247	62
U180	16	73	334	229	66
U192	17	70	302	230	55
U204	17	74	325	242	64
U216	15	83	358	243	68
U228	17	70	631	263	116
U240	16	86	429	251	79
U252	17	73	430	262	77
U264	14	73	391	239	73
U276	14	169	349	258	57
U288	12	167	378	257	56
U300	12	172	331	248	52
U312	12	168	325	249	49
U324	11	135	359	238	67
U336	8	166	317	249	50
U348	7	166	369	253	66
U360	7	200	361	284	55
U372	2	261	309	285	34

Tabelle 3b: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der Thrombozytenzählung in Tausend/µl entsprechend der Abbildung 3b.

Der Referenzbereich der Thrombozytenzahl wird mit 150000-350000/ $\mu$ l angegeben, wie auch in den Abbildungen 3a und 3b durch entsprechende Referenzbereichslinien gekennzeichnet.

Über den gesamten Untersuchungszeitraum läßt sich kein signifikanter Trend der Ergebnisse des Patientenkollektivs erkennen.

Patient M.W. und Patient P.B. zeigen gehäuft erhöhte Thrombozytenzahlen. Betrachtet man aber die Werte dieser beiden Patienten über den gesamten Untersuchungszeitraum, so kann keine Trendentwicklung festgestellt werden, die Werte halten sich auf einem weitgehend konstanten Niveau.

Bei dem Patienten R.S. fallen durchgehend erniedrigte Thrombozytenzahlen auf. Dies läßt sich mit einer gleichzeitig bestehenden Interferontherapie erklären, die aus der Krankenakte des Patienten ersichtlich ist.

## Auswertung der Ergebnisse der Differentialblutbildbestimmung

### Neutrophile Granulozyten:

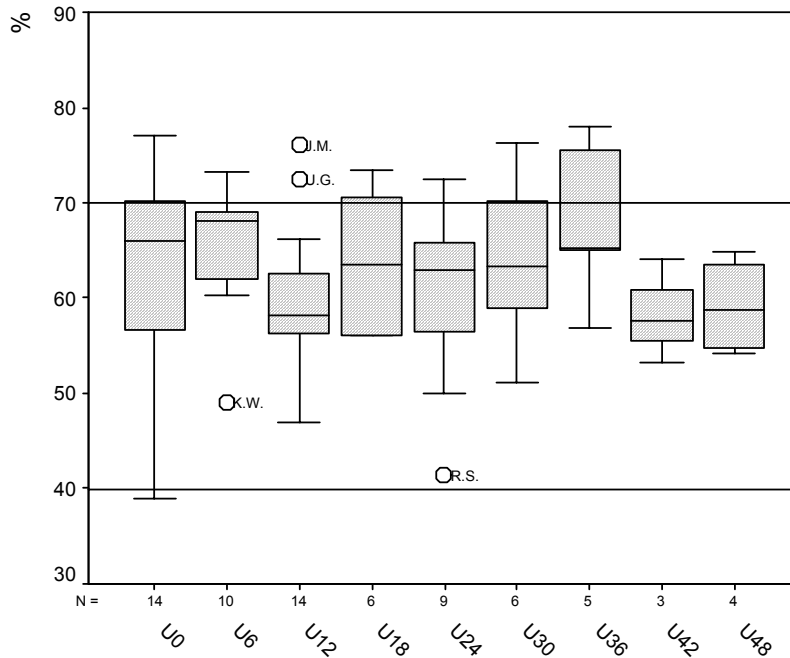


Abbildung 4: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der Bestimmung des Anteils der Neutrophilen Granulozyten der untersuchten Patienten zu Beginn der Sulindacbehandlung (U0) und zu den Verlaufskontrollen.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U0	14	39,0	77,0	62,71	11,45
U6	10	49,0	73,3	65,60	7,00
U12	14	47,0	76,0	60,38	7,31
U18	6	56,0	73,5	63,87	7,25
U24	9	41,4	72,5	60,33	9,57
U30	6	51,1	76,3	63,87	9,13
U36	5	56,8	78,0	68,16	8,64
U42	3	53,2	64,0	58,30	5,42
U48	4	54,2	64,8	59,15	5,25

Tabelle 4: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der Bestimmung des Anteils der Neutrophilen Granulozyten in % entsprechend der Abbildung 4.

Der Referenzbereich des Neutrophilenanteils wird mit 40-70% angegeben, wie auch in Abbildung 4 entsprechend gekennzeichnet.

Über den Zeitraum der Verlaufskontrollen zeigt sich keine signifikante Trendentwicklung der Ergebnisse des Patientenkollektivs.

Schwankungen vor allem der Mittelwerte, Maxima und Minima lassen sich mit der unterschiedlichen Anzahl an untersuchten Patienten zu den verschiedenen Verlaufskontrollen erklären.

## Basophile Granulozyten:

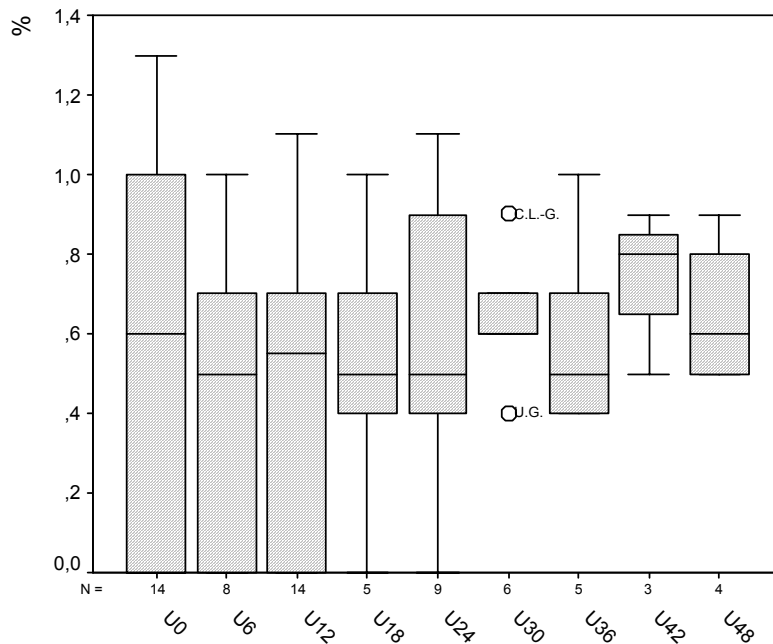


Abbildung 5: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der Bestimmung des Anteils der Basophilen Granulozyten der untersuchten Patienten zu Beginn der Sulindacbehandlung (U0) und zu den Verlaufskontrollen.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U0	14	,0	1,3	,56	,45
U6	8	,0	1,0	,43	,38
U12	14	,0	1,1	,49	,38
U18	5	,0	1,0	,52	,37
U24	9	,0	1,1	,60	,36
U30	6	,4	,9	,63	,16
U36	5	,4	1,0	,60	,25
U42	3	,5	,9	,73	,21
U48	4	,5	,9	,65	,19

Tabelle 5: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der Bestimmung des Anteils der Basophilen Granulozyten in % entsprechend der Abbildung 5.

Der Referenzbereich des Basophilenanteils wird mit 0-2% angegeben.

Die obere Grenze des Referenzbereichs wird in der Abbildung 5 nicht berücksichtigt, da bei keinem der untersuchten Patienten zu keiner Verlaufskontrolle ein entsprechend hoher Wert gemessen wurde, wie auch aus Tabelle 5 zu ersehen.

Es zeigt sich keine signifikante Trendentwicklung über den Untersuchungszeitraum.

## Eosinophile Granulozyten:

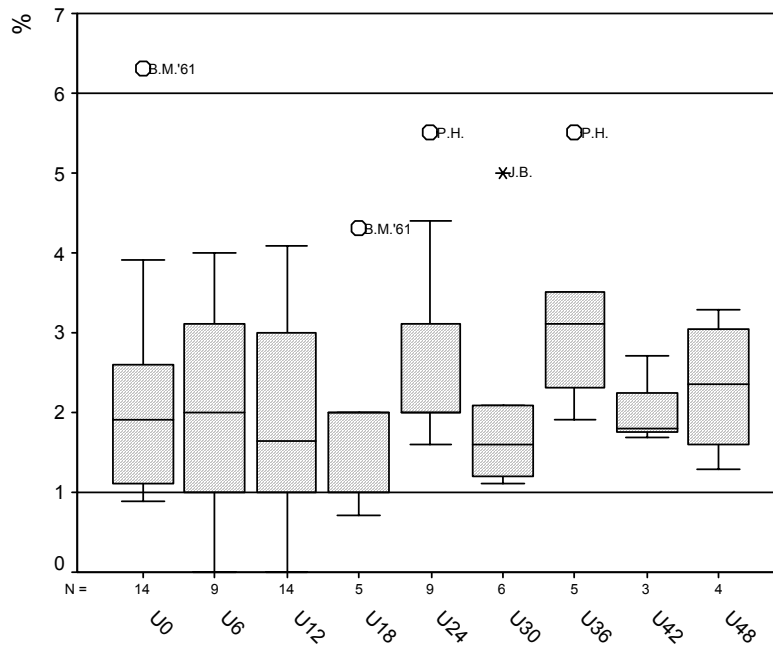


Abbildung 6: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der Bestimmung des Anteils der Eosinophilen Granulozyten der untersuchten Patienten zu Beginn der Sulindacbehandlung (U0) und zu den Verlaufskontrollen.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U0	14	,9	6,3	2,20	1,47
U6	9	,0	4,0	2,11	1,35
U12	14	,0	4,1	1,95	1,25
U18	5	,7	4,3	2,00	1,41
U24	9	1,6	5,5	2,78	1,34
U30	6	1,1	5,0	2,10	1,47
U36	5	1,9	5,5	3,26	1,40
U42	3	1,7	2,7	2,07	,55
U48	4	1,3	3,3	2,33	,90

Tabelle 6: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der Bestimmung des Anteils der Eosinophilen Granulozyten in % entsprechend der Abbildung 6.

Der Referenzbereich des Eosinophilenanteils wird mit 1-6% angegeben, wie auch in Abbildung 6 durch entsprechende Referenzbereichslinien gekennzeichnet.

Es läßt sich über den untersuchten Zeitraum kein signifikanter Trend der Ergebnisse des Patientenkollektivs erkennen.



## Monozyten:

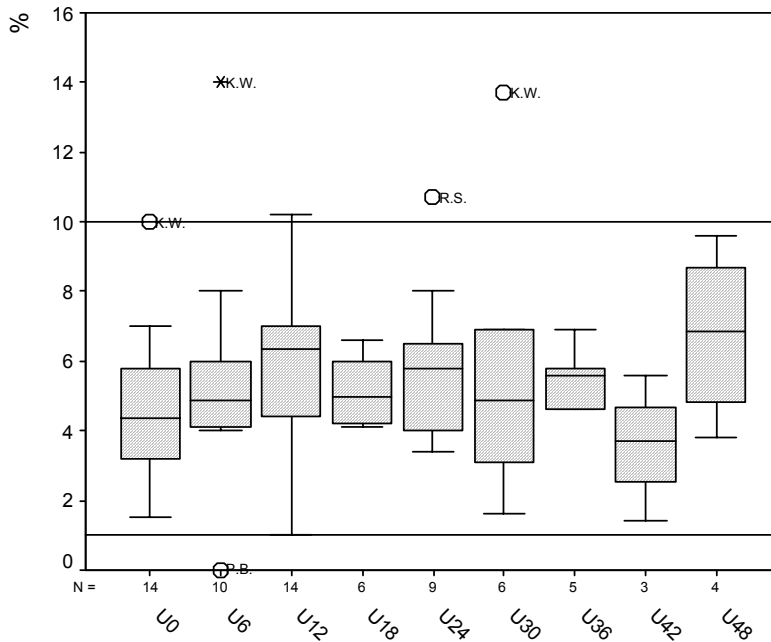


Abbildung 7: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der Bestimmung des Anteils der Monozyten der untersuchten Patienten zu Beginn der Sulindacbehandlung (U0) und zu den Verlaufskontrollen.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U0	14	1,5	10,0	4,64	2,22
U6	10	,0	14,0	5,54	3,59
U12	14	1,0	10,2	5,96	2,57
U18	6	4,1	6,6	5,15	,99
U24	9	3,4	10,7	5,96	2,29
U30	6	1,6	13,7	5,85	4,40
U36	5	4,6	6,9	5,50	,96
U42	3	1,4	5,6	3,57	2,10
U48	4	3,8	9,6	6,78	2,49

Tabelle 7: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der Bestimmung des Anteils der Monozyten in % entsprechend der Abbildung 7.

Der Referenzbereich für den Monozytenanteil wird mit 1-10% angegeben, wie auch in Abbildung 7 durch entsprechende Referenzbereichslinien gekennzeichnet.

Es zeigt sich kein signifikanter Trend der Ergebnisse des Patientenkollektivs.

Die teilweise erhöhten Meßwerte des Patienten K.W. können mit den bekannten häufig vorkommenden vaginalen Pilzerkrankungen erklärt werden.

## Lymphozyten:

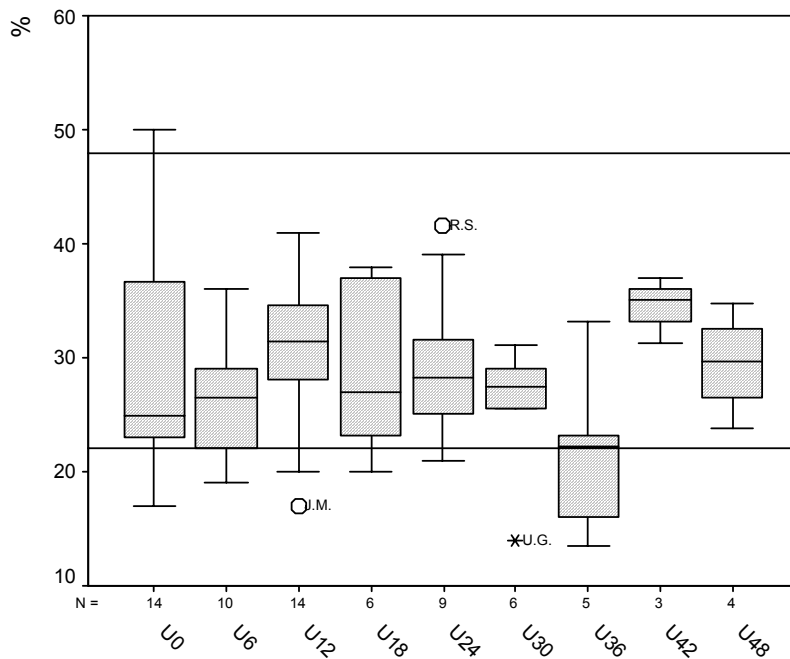


Abbildung 8: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der Bestimmung des Anteils der Lymphozyten der untersuchten Patienten zu Beginn der Sulindacbehandlung (U0) und zu den Verlaufskontrollen.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U0	14	17,0	50,0	29,26	10,37
U6	10	19,0	36,0	26,34	5,03
U12	14	17,0	41,0	30,38	6,60
U18	6	20,0	38,0	28,68	7,56
U24	9	21,0	41,6	29,68	7,08
U30	6	14,0	31,1	25,77	6,07
U36	5	13,5	33,1	21,62	7,62
U42	3	31,3	37,0	34,47	2,90
U48	4	23,8	34,8	29,48	4,52

Tabelle 8: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der Bestimmung des Anteils der Lymphozyten in % entsprechend der Abbildung 8.

Der Referenzbereich des Lymphozytenanteils wird mit 22-48% angegeben, wie auch in Abbildung 8 durch Referenzbereichslinien gekennzeichnet.

Über den Untersuchungszeitraum läßt sich kein signifikanter Trend der Ergebnisse des Patientenkollektivs erkennen.

Der auffällig niedrige Befund bei U36 kommt dadurch zustande, daß einige Patienten, darunter auch die Patienten U.G. und J.M., bei allen Verlaufskontrollen durchgehend erniedrigte Lymphozytenwerte aufweisen. Diese Patienten bilden zu mehr als der Hälfte das kleine Kollektiv (n=5) bei U36. Es gibt aber kein Anzeichen für eine Trendentwicklung, die auf die Sulindaceinnahme zurückzuführen wäre.

## Auswertung der Ergebnisse der Gesamtbilirubinbestimmung

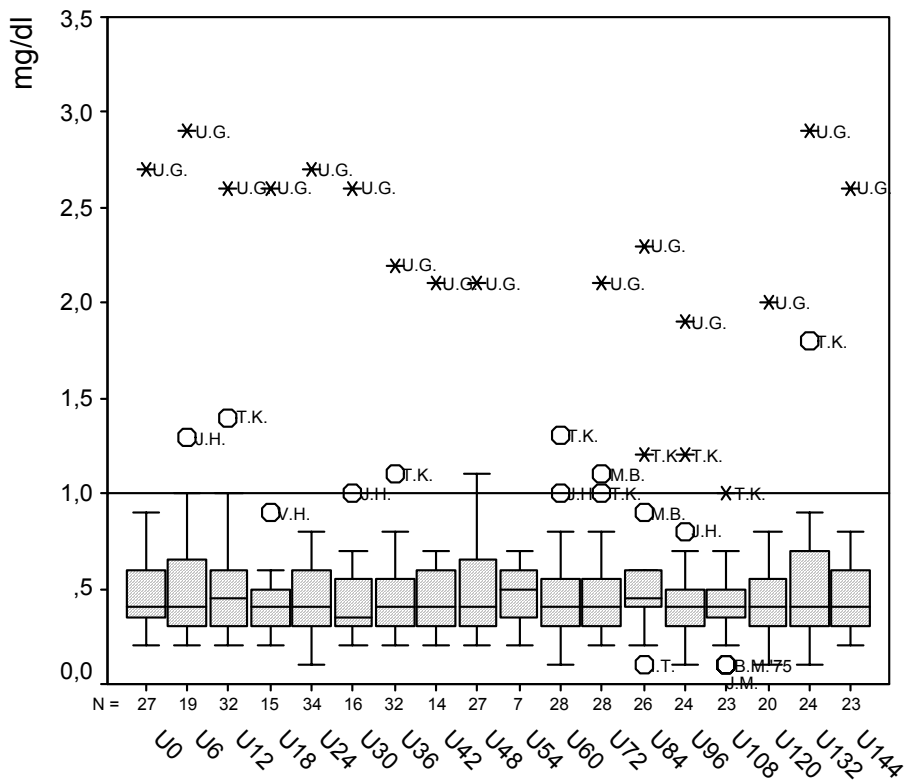


Abbildung 9a: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der Gesamtbilirubinbestimmung im Serum der untersuchten Patienten zu Beginn der Sulindacbehandlung (U0) und zu den Verlaufskontrollen bis U144.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U0	27	,2	2,7	,56	,47
U6	19	,2	2,9	,60	,63
U12	32	,2	2,6	,55	,46
U18	15	,2	2,6	,56	,59
U24	34	,1	2,7	,48	,43
U30	16	,2	2,6	,56	,59
U36	32	,2	2,2	,48	,37
U42	14	,2	2,1	,55	,48
U48	27	,2	2,1	,54	,39
U54	7	,2	,7	,47	,19
U60	28	,1	1,3	,46	,26
U72	28	,2	2,1	,54	,38
U84	26	,1	2,3	,56	,42
U96	24	,1	1,9	,51	,37
U108	23	,1	1,0	,43	,20
U120	20	,1	2,0	,51	,40
U132	24	,1	2,9	,60	,60
U144	23	,2	2,6	,53	,49

Tabelle 9a: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der Gesamtbilirubinbestimmung im Serum in mg/dl entsprechend der Abbildung 9a.

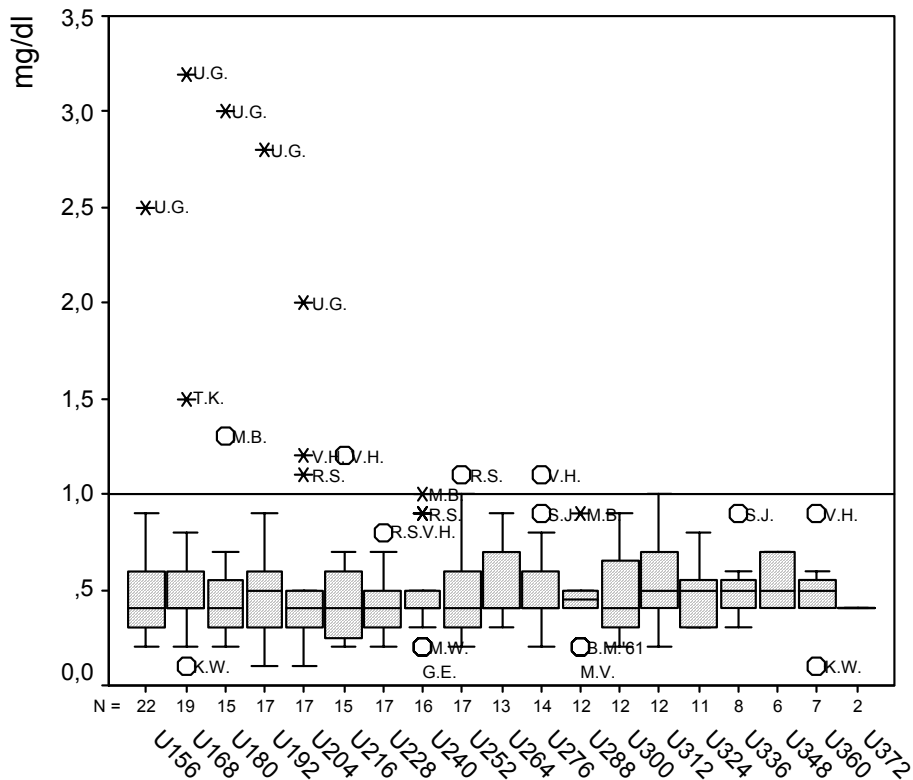


Abbildung 9b: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der Gesamtbilirubinbestimmung im Serum der untersuchten Patienten zu den Verlaufskontrollen U156 bis U372.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U156	22	,2	2,5	,54	,48
U168	19	,1	3,2	,65	,69
U180	15	,2	3,0	,63	,71
U192	17	,1	2,8	,58	,61
U204	17	,1	2,0	,54	,47
U216	15	,2	1,2	,45	,27
U228	17	,2	,8	,44	,17
U240	16	,2	1,0	,49	,24
U252	17	,2	1,1	,51	,28
U264	13	,3	,9	,52	,21
U276	14	,2	1,1	,51	,26
U288	12	,2	,9	,45	,18
U300	12	,2	,9	,48	,25
U312	12	,2	1,0	,55	,24
U324	11	,3	,8	,47	,16
U336	8	,3	,9	,51	,18
U348	6	,4	,7	,53	,14
U360	7	,1	,9	,49	,24
U372	2	,4	,4	,40	,00

Tabelle 9b: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der Gesamtbilirubinbestimmung im Serum in mg/dl entsprechend der Abbildung 9b.

Die obere Normgrenze für den Gesamtbilirubingehalt wird mit 1,0 mg/dl angegeben, wie auch in den Abbildungen 9a und 9b durch entsprechende Normgrenzlinien gekennzeichnet.

Über den gesamten Untersuchungszeitraum läßt sich kein Anzeichen einer signifikanten Trendentwicklung der Ergebnisse des Patientenkollektivs erkennen.

Auffällig sind die erhöhten Bilirubinwerte des Patienten U.G.. Bei diesem Patienten sind laut Krankenakte eine abgelaufene Hepatitis und ein diagnostizierter Morbus Meulengracht, sowie ein Papillenadenom zu erwähnen. Die Bilirubinwerterhöhung bestand bereits zu Beginn der Sulindacbehandlung und blieb auch während der Behandlung relativ konstant.

Ebenso weist Patient T.K. durchgehend leicht erhöhte Bilirubinwerte auf.

## Auswertung der Ergebnisse der GOT-Bestimmung

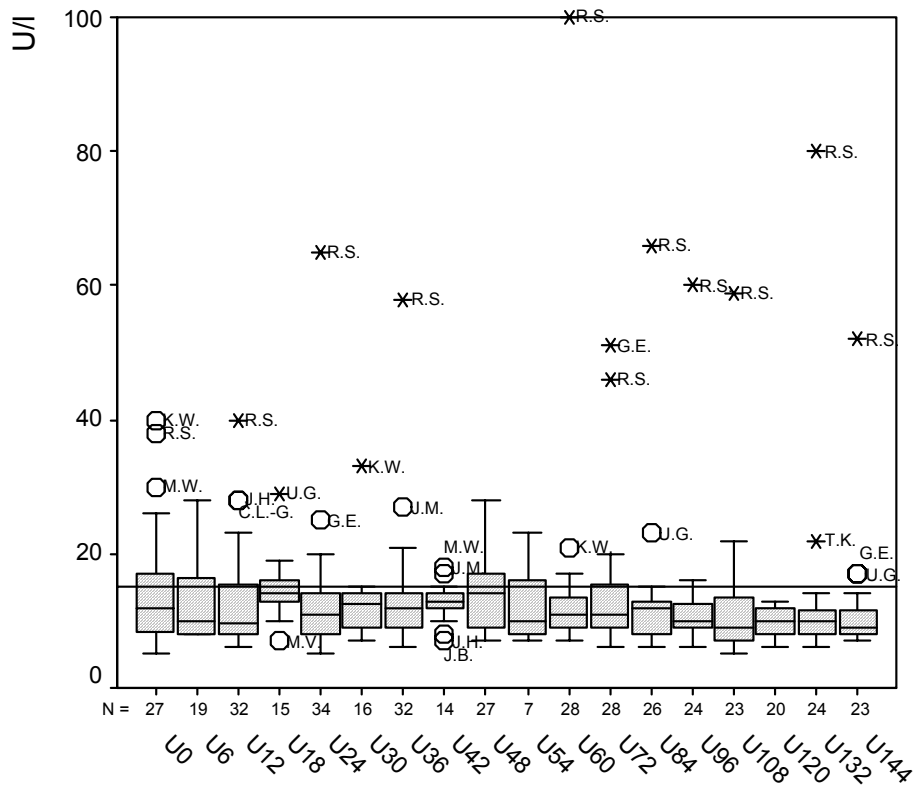


Abbildung 10a: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der GOT-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten zu Beginn der Sulindacbehandlung (U0) und zu den Verlaufskontrollen bis U144.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U0	27	5	40	14,41	9,16
U6	19	8	28	12,95	5,83
U12	32	6	40	12,72	7,87
U18	15	7	29	14,73	4,92
U24	34	5	65	13,26	10,08
U30	16	7	33	12,69	6,00
U36	32	6	58	13,53	9,19
U42	14	7	18	12,93	3,02
U48	27	7	118	17,33	20,75
U54	7	7	23	12,57	5,97
U60	28	7	100	14,64	17,07
U72	28	6	51	14,39	10,47
U84	26	6	66	13,15	11,34
U96	24	6	60	12,58	10,34
U108	23	5	59	12,43	11,04
U120	20	6	192	19,00	40,78
U132	24	6	80	13,08	14,61
U144	23	7	52	11,61	9,32

Tabelle 10a: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der GOT-Bestimmung im Serum in U/l entsprechend der Abbildung 10a.

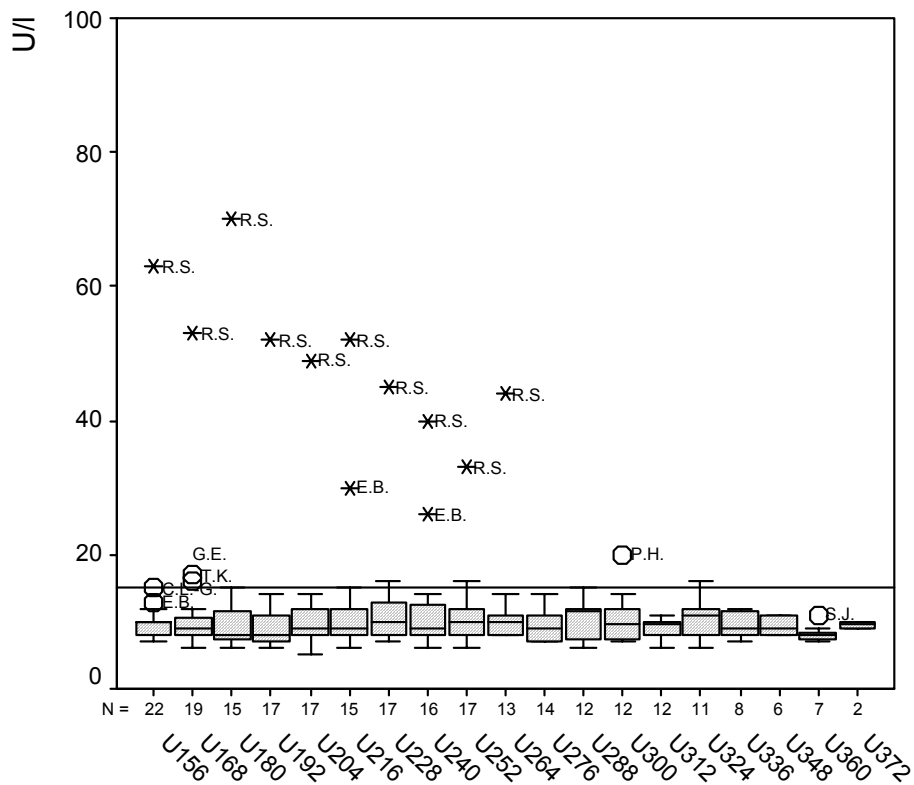


Abbildung 10b: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der GOT-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten zu den Verlaufskontrollen U156 bis U372.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U156	22	7	63	12,00	11,57
U168	19	6	53	11,89	10,35
U180	15	6	70	13,07	15,97
U192	17	6	52	11,47	10,66
U204	17	5	49	11,65	9,89
U216	15	6	52	13,60	12,09
U228	17	7	45	12,47	8,80
U240	16	6	40	12,38	8,72
U252	17	6	33	11,65	6,15
U264	13	8	44	12,46	9,65
U276	14	7	14	9,57	2,47
U288	12	6	15	10,50	2,91
U300	12	7	20	10,33	3,80
U312	12	6	11	8,92	1,73
U324	11	6	16	10,09	2,95
U336	8	7	12	9,50	2,00
U348	6	8	11	9,33	1,37
U360	7	7	11	8,29	1,38
U372	2	9	10	9,50	,71

Tabelle 10b: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der GOT-Bestimmung im Serum in U/l entsprechend der Abbildung 10b.



Die obere Normgrenze der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) wird mit 15 U/l angegeben, wie auch in den Abbildungen 10a und 10b durch Normgrenzlinien gekennzeichnet.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden 2 Maximalwerte (118U/l bei U48 und 192U/l bei U120) zeichnerisch nicht in die Abbildung 10a aufgenommen, sie lassen sich aber aus Tabelle 10a ablesen und gehen auch in die statistische Auswertung mit ein. Der Patient, bei dem diese Werte gemessen wurden, ist Patient R.S., der während des gesamten Untersuchungszeitraum durchgehend mit GOT-Erhöhungen auffällt. Diese bestanden bereits zu Beginn der Sulindacbehandlung und sind mit einer laut Krankenakte abgelaufenen Hepatitis zu erklären.

Die anderen GOT-Erhöhungen sind meist akzidentiell und können auf verschiedene Art und Weise zustande gekommen sein, z.B. durch übermäßigen Alkoholgenuß oder den Beginn der Einnahme eines Ovulationshemmers.

Betrachtet man das Patientenkollektiv über den gesamten Untersuchungszeitraum, so läßt sich keine signifikante Trendentwicklung feststellen.

## Auswertung der Ergebnisse der GPT-Bestimmung

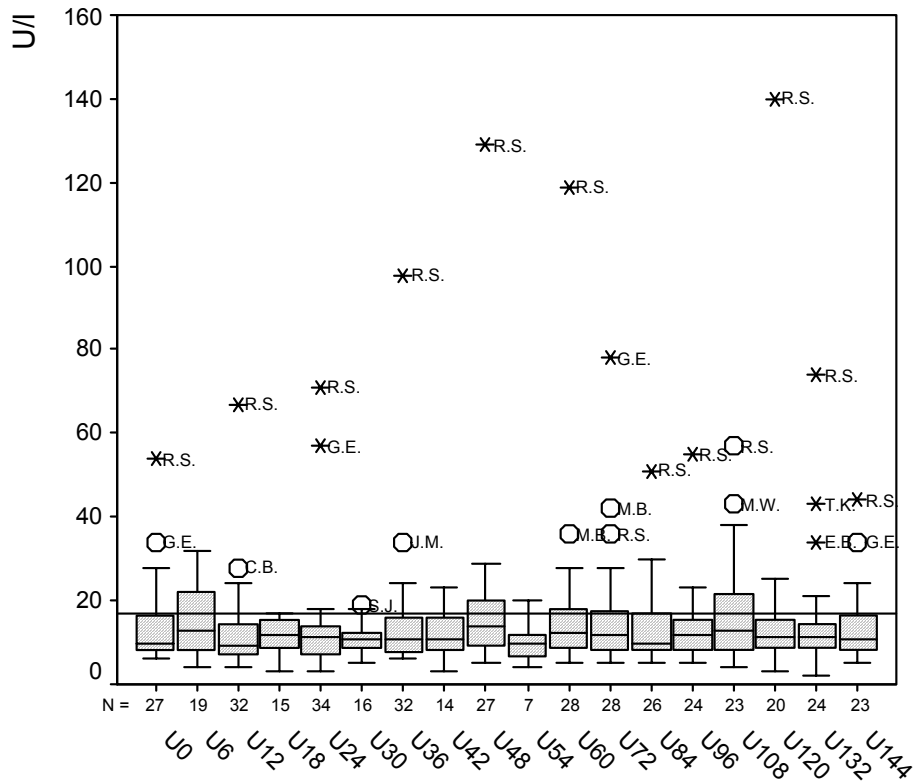


Abbildung 11a: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der GPT-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten zu Beginn der Sulindacbehandlung (U0) und zu den Verlaufskontrollen bis U144.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U0	27	6	54	14,70	10,74
U6	19	4	32	15,05	9,25
U12	32	4	67	12,78	11,51
U18	15	3	17	11,60	4,60
U24	34	3	71	13,76	13,46
U30	16	5	19	11,06	4,17
U36	32	6	98	15,41	16,46
U42	14	3	23	11,71	6,04
U48	27	5	129	19,19	22,92
U54	7	4	20	10,14	5,40
U60	28	5	119	17,43	21,14
U72	28	5	78	16,64	14,97
U84	26	5	51	13,35	9,72
U96	24	5	55	13,58	9,89
U108	23	4	57	17,61	14,48
U120	20	3	140	18,35	29,09
U132	24	2	74	15,50	15,37
U144	23	5	44	14,26	9,44

Tabelle 11a: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der GPT-Bestimmung im Serum in U/I entsprechend der Abbildung 11a.

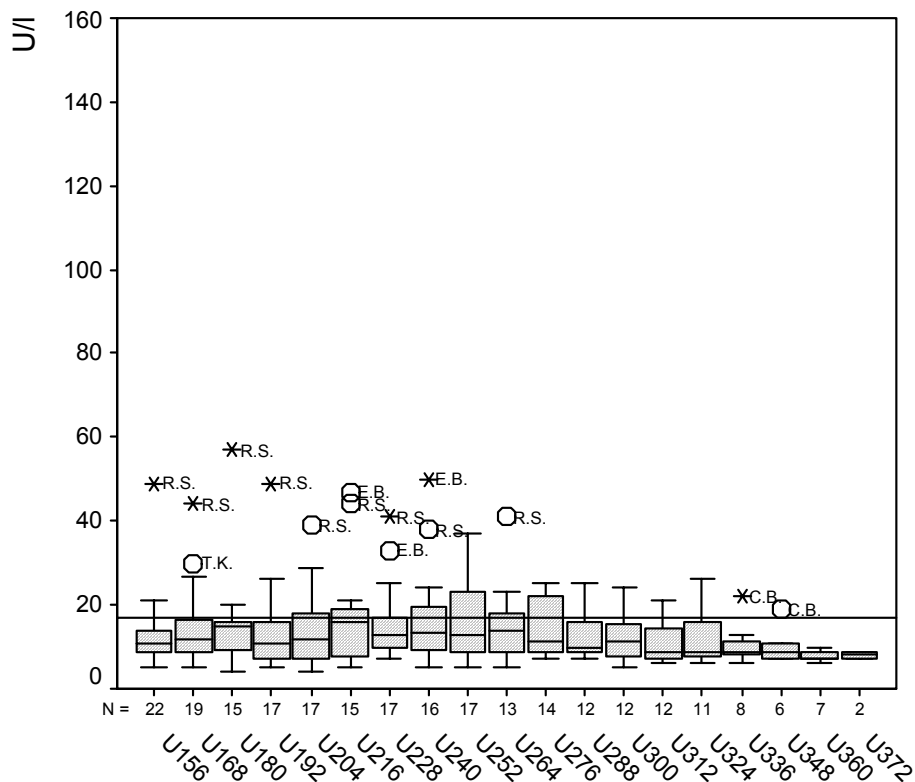


Abbildung 11b: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der GPT-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten zu den Verlaufskontrollen U156 bis U372.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U156	22	5	49	12,91	8,92
U168	19	5	44	14,53	9,73
U180	15	4	57	15,73	12,46
U192	17	5	49	13,71	10,77
U204	17	4	39	13,94	9,12
U216	15	5	47	16,60	12,94
U228	17	7	41	15,94	9,42
U240	16	5	50	17,06	12,00
U252	17	5	37	15,88	9,16
U264	13	5	41	15,23	9,68
U276	14	7	25	14,29	6,82
U288	12	7	25	12,67	6,17
U300	12	5	24	12,50	6,08
U312	12	6	21	10,92	4,80
U324	11	6	26	12,27	6,59
U336	8	6	22	10,63	5,04
U348	6	7	19	10,33	4,68
U360	7	6	10	7,71	1,38
U372	2	7	9	8,00	1,41

Tabelle 11b: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der GPT-Bestimmung im Serum in U/l entsprechend der Abbildung 11b.

Die obere Normgrenze der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) wird mit 17 U/l angegeben, wie auch in den Abbildungen 11a und 11b durch entsprechende Normgrenzlinien gekennzeichnet.

Ebenso wie bei der GOT-Bestimmung fällt der Patient R.S. auch hier mit durchgehend erhöhten Werten auf, die wiederum auf die bereits vor Beginn der Sulindacbehandlung abgelaufene Hepatitis zurückzuführen sind. Die GPT-Erhöhung ist aber im Verlauf des Untersuchungszeitraums rückläufig, so daß hier auf keinen Fall von einer negativen Auswirkung der Sulindaceinnahme ausgegangen werden kann.

Die übrigen Normwertüberschreitungen sind Einzelphänomene, die mit gewissen zeitlich begrenzten Umständen, wie Ernährungsgewohnheiten oder Festlichkeiten familiären Anlasses in Einklang gebracht werden können.

Betrachtet man die Ergebnisse des Patientenkollektivs über den gesamten Untersuchungszeitraum, so läßt sich keine signifikante Trendentwicklung feststellen.

## Auswertung der Ergebnisse der LDH-Bestimmung

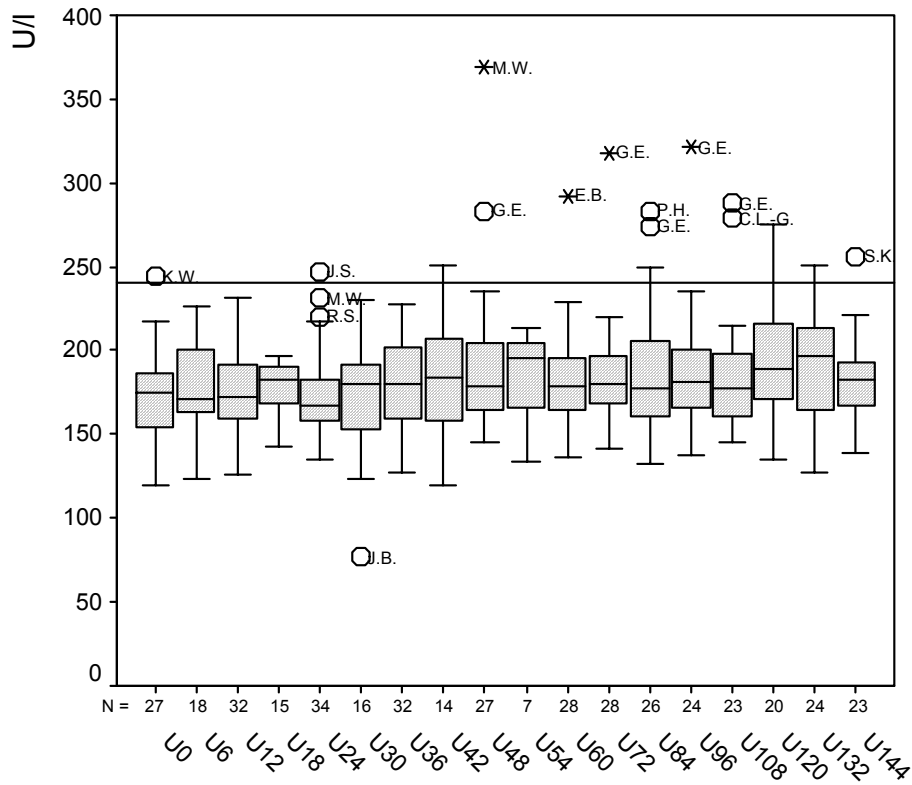


Abbildung 12a: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der LDH-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten zu Beginn der Sulindacbehandlung (U0) und zu den Verlaufskontrollen bis U144.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U0	27	119	244	174,00	25,92
U6	18	123	226	177,22	26,61
U12	32	126	232	175,62	23,29
U18	15	143	197	177,87	16,65
U24	34	135	247	173,94	27,41
U30	16	77	230	170,50	36,48
U36	32	127	671	192,94	90,83
U42	14	119	251	186,71	40,02
U48	27	145	369	191,59	46,39
U54	7	134	214	183,57	29,66
U60	28	136	292	183,96	32,53
U72	28	142	318	184,25	32,59
U84	26	132	283	186,69	38,35
U96	24	138	321	188,38	36,76
U108	23	145	288	184,83	37,32
U120	20	135	275	198,40	41,83
U132	24	127	251	192,38	36,25
U144	23	139	256	182,48	27,14

Tabelle 12a: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der LDH-Bestimmung im Serum in U/l entsprechend der Abbildung 12a.

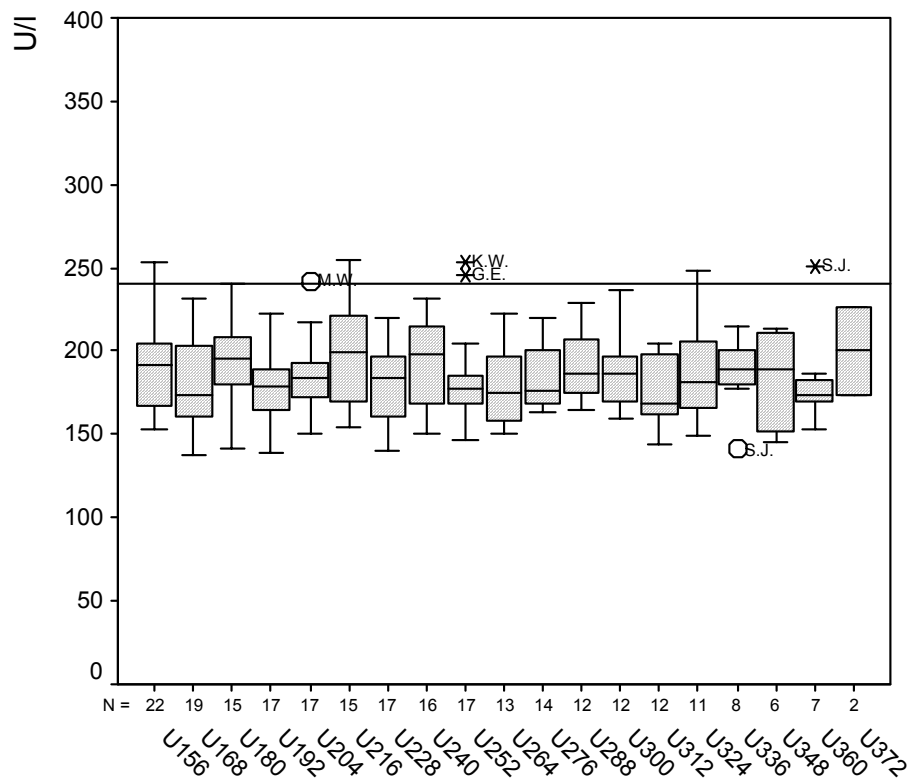


Abbildung 12b: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der LDH-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten zu den Verlaufskontrollen U156 bis U372.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U156	22	153	253	189,64	27,14
U168	19	138	231	181,47	27,86
U180	15	141	241	195,73	27,97
U192	17	139	223	180,12	23,40
U204	17	151	242	184,88	22,95
U216	15	154	255	198,87	34,83
U228	17	140	220	181,76	22,19
U240	16	150	232	192,50	25,37
U252	17	147	254	183,24	28,59
U264	13	150	222	179,00	23,37
U276	14	163	220	184,50	19,54
U288	12	164	229	192,17	21,62
U300	12	160	237	186,33	21,02
U312	12	144	205	175,08	21,50
U324	11	149	248	186,45	30,07
U336	8	141	215	187,13	22,34
U348	6	145	213	183,17	29,10
U360	7	153	251	183,00	31,68
U372	2	173	227	200,00	38,18

Tabelle 12b: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der LDH-Bestimmung im Serum in U/l entsprechend der Abbildung 12b.

Die obere Normgrenze der Laktatdehydrogenase (LDH) wird mit 240 U/l angegeben, wie auch in den Abbildungen 12a und 12b durch entsprechende Normgrenzlinien gekennzeichnet.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit findet ein gemessener LDH-Wert des Patienten M.W. bei U36 (671U/l) zeichnerisch keine Berücksichtigung in der Abbildung 12a, er ist aber in Tabelle 12a als Maximum abzulesen und geht auch in die statistische Auswertung mit ein. Bei U48 weist derselbe Patient ebenfalls einen erhöhten LDH-Wert auf, allerdings liegen alle weiteren früheren und späteren Werte innerhalb des Normbereichs, so daß hier von „Ausreißern“ gesprochen werden kann und nicht von einer durch Sulindac hervorgerufenen Trendentwicklung.

Auch Patient G.E. zeigt bei den Verlaufskontrollen U48 bis U108 erhöhte LDH-Werte, die aber ebenfalls danach rückläufig sind, also wiederum nicht als Begleiterscheinung der Sulindaceinnahme gewertet werden können.

Betrachtet man die Ergebnisse des Patientenkollektivs über den gesamten Untersuchungszeitraum, so findet sich kein Anhalt für einen signifikanten Trend.

## Auswertung der Ergebnisse der AP-Bestimmung

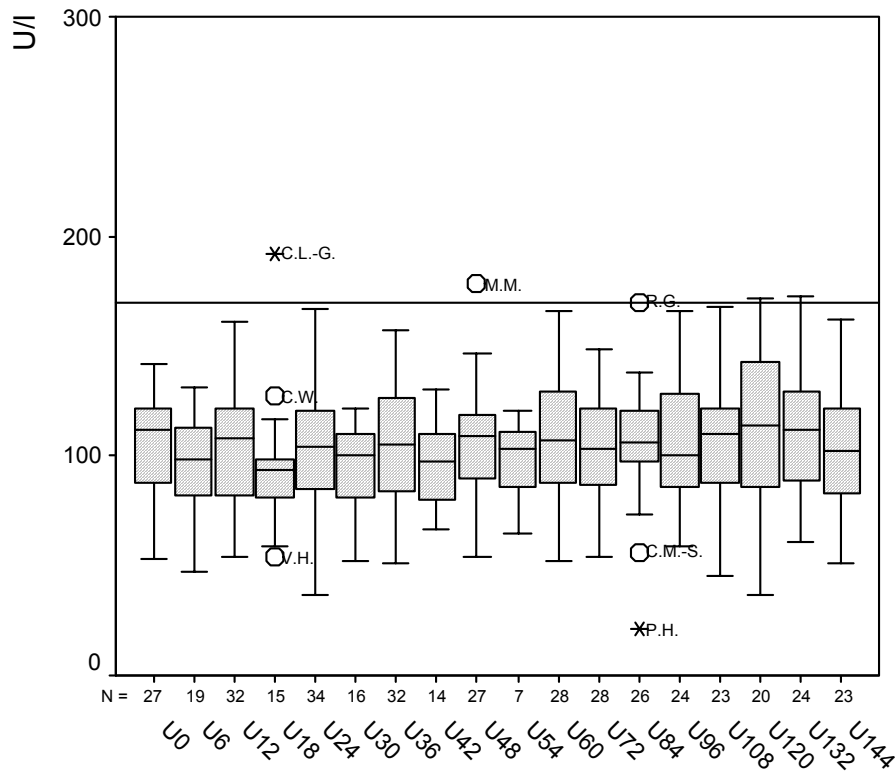


Abbildung 13a: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der AP-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten zu Beginn der Sulindacbehandlung (U0) und zu den Verlaufskontrollen bis U144.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U0	27	53	142	106,74	22,43
U6	19	47	131	97,11	22,49
U12	32	54	161	105,59	27,07
U18	15	54	192	96,13	32,89
U24	34	37	167	104,50	27,81
U30	16	52	122	95,13	21,02
U36	32	51	157	105,53	26,65
U42	14	67	130	96,21	17,95
U48	27	54	178	105,26	25,95
U54	7	65	121	97,43	19,78
U60	28	52	166	107,50	27,93
U72	28	54	149	104,79	25,11
U84	26	21	170	105,69	28,89
U96	24	59	166	107,04	26,13
U108	23	45	168	104,43	30,71
U120	20	37	172	111,60	34,62
U132	24	61	173	111,21	26,48
U144	23	51	162	102,48	27,63

Tabelle 13a: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der AP-Bestimmung im Serum in U/I entsprechend der Abbildung 13a.



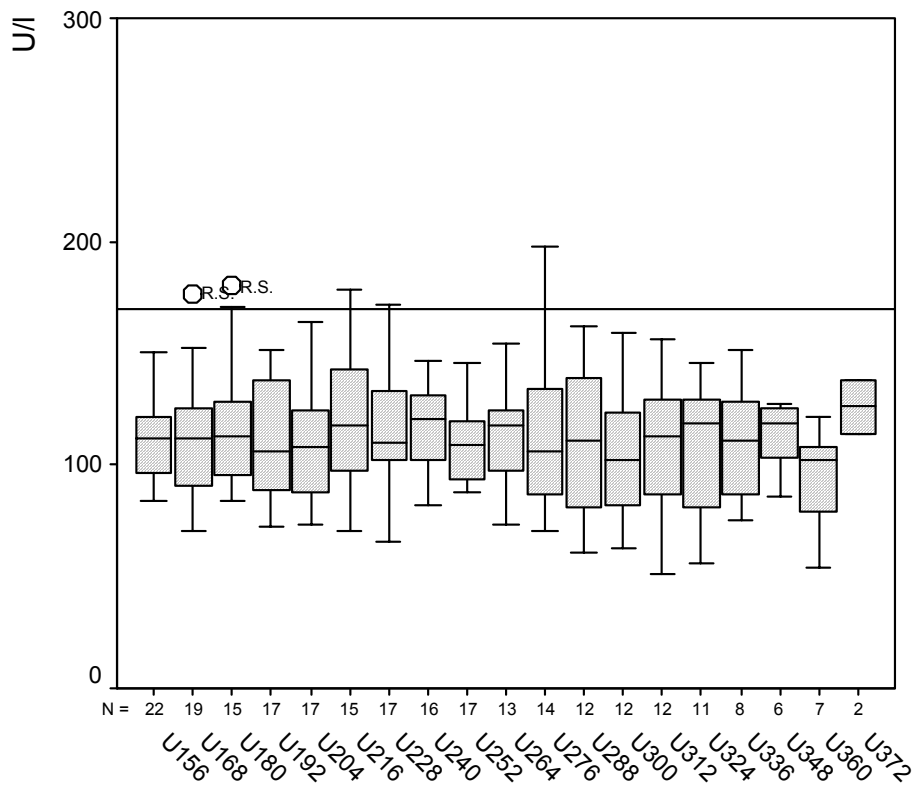


Abbildung 13b: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der AP-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten zu den Verlaufskontrollen U156 bis U372.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U156	22	84	150	113,73	19,87
U168	19	70	177	111,74	27,49
U180	15	84	180	117,87	28,60
U192	17	72	151	113,06	27,52
U204	17	73	164	110,00	25,95
U216	15	70	178	121,87	31,42
U228	17	66	172	118,88	28,63
U240	16	82	147	117,00	20,31
U252	17	88	146	109,94	16,29
U264	13	73	154	114,62	22,13
U276	14	70	198	112,43	34,97
U288	12	61	162	110,67	34,50
U300	12	63	159	106,08	30,87
U312	12	51	156	108,83	31,70
U324	11	56	146	105,91	30,49
U336	8	75	151	109,88	26,11
U348	6	86	127	113,00	15,76
U360	7	54	122	93,29	23,58
U372	2	114	138	126,00	16,97

Tabelle 13b: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der AP-Bestimmung im Serum in U/l entsprechend der Abbildung 13b.

Die obere Normgrenze für die Alkalische Phosphatase (AP) wird mit 170 U/l angegeben, wie auch in den Abbildungen 13a und 13b durch entsprechende Normgrenzlinien gekennzeichnet.

Über den gesamten Untersuchungszeitraum gibt es keine Anzeichen für eine Trendentwicklung der Ergebnisse der untersuchten Patienten.

## Auswertung der Ergebnisse der $\gamma$ -GT-Bestimmung

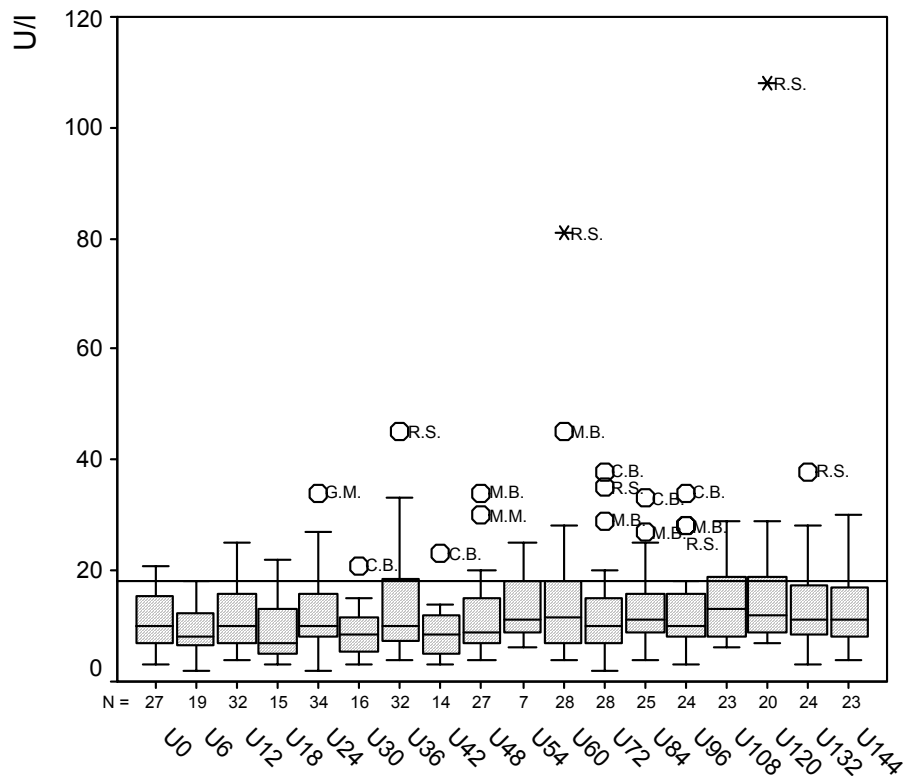


Abbildung 14a: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der  $\gamma$ -GT-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten zu Beginn der Sulindacbehandlung (U0) und zu den Verlaufskontrollen bis U144.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U0	27	3	21	11,15	4,98
U6	19	2	18	9,32	4,57
U12	32	4	25	11,47	5,69
U18	15	3	22	9,47	6,08
U24	34	2	34	12,06	7,24
U30	16	3	21	9,13	4,73
U36	32	4	45	13,41	9,41
U42	14	3	23	9,29	5,06
U48	27	4	176	18,00	32,42
U54	7	6	25	13,71	7,02
U60	28	4	81	15,86	15,66
U72	28	2	38	12,46	9,15
U84	25	4	33	12,96	7,03
U96	24	3	34	12,75	7,65
U108	23	6	29	14,43	7,14
U120	20	7	108	18,90	22,01
U132	24	3	38	14,13	8,55
U144	23	4	30	13,61	7,39

Tabelle 14a: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der  $\gamma$ -GT-Bestimmung im Serum in U/l entsprechend der Abbildung 14a.

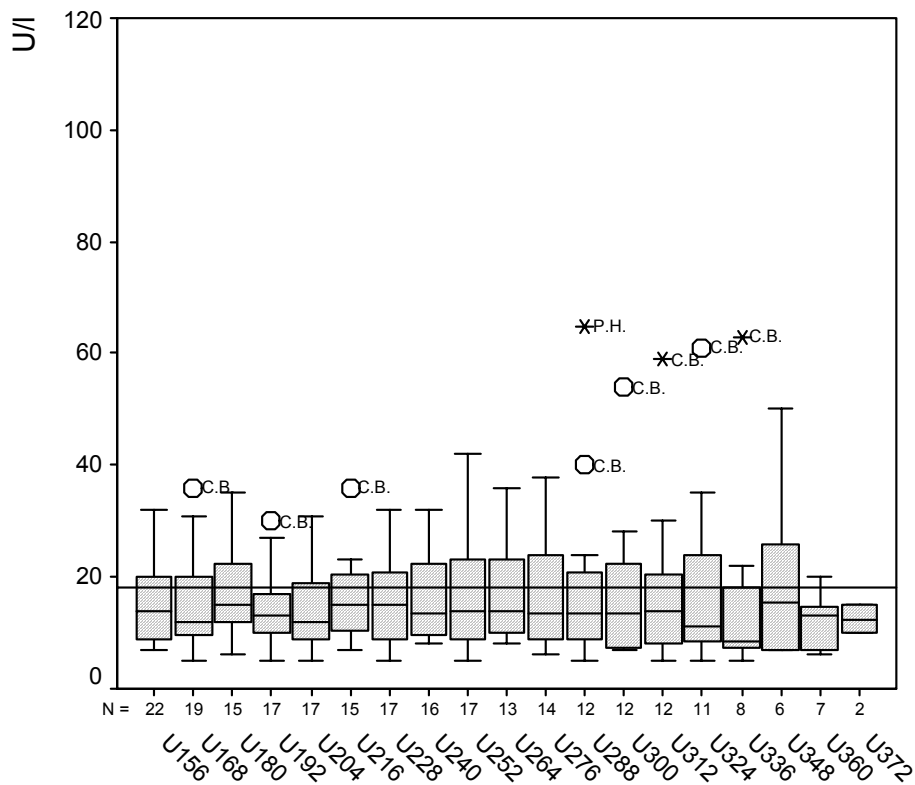


Abbildung 14b: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der  $\gamma$ -GT-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten zu den Verlaufskontrollen U156 bis U372.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U156	22	7	32	15,59	7,01
U168	19	5	36	15,63	8,89
U180	15	6	35	17,20	7,99
U192	17	5	30	14,47	6,79
U204	17	5	31	14,82	7,63
U216	15	7	36	16,07	7,76
U228	17	5	32	15,71	8,07
U240	16	8	32	16,56	8,45
U252	17	5	42	17,41	11,39
U264	13	8	36	17,77	9,65
U276	14	6	153	25,43	37,86
U288	12	5	65	19,17	17,26
U300	12	7	54	17,67	13,58
U312	12	5	59	17,75	14,94
U324	11	5	61	18,91	16,98
U336	8	5	63	17,00	19,35
U348	6	7	50	20,17	16,24
U360	7	6	20	11,71	5,22
U372	2	10	15	12,50	3,54

Tabelle 14b: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der  $\gamma$ -GT-Bestimmung im Serum in U/l entsprechend der Abbildung 14b.

Die obere Normgrenze der  $\gamma$ -Glutamyl-Transpeptidase ( $\gamma$ -GT) wird mit 18 U/l angegeben, wie auch in den Abbildungen 14a und 14b durch entsprechende Normgrenzlinien gekennzeichnet.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden 2 Werte zeichnerisch in den Abbildungen nicht berücksichtigt, und zwar in Abbildung 14a bei U48 von Patient R.S. (176 U/l) und in Abbildung 14b bei U276 von Patient P.H. (153 U/l). Sie sind aber aus den jeweiligen Tabellen ablesbar und gehen auch in die statistischen Auswertungen mit ein.

Teilweise auftretende erhöhte Meßwerte können im Falle des Patienten R.S. mit einer bereits vor Beginn der Behandlung abgelaufenen Hepatitis erklärt werden, bei anderen Patienten ließe sich der teilweise bekannte erhöhte Alkoholgenuß als Begründung in Erwägung ziehen.

Betrachtet man die Ergebnisse des Patientenkollektivs über den gesamten Untersuchungszeitraum, so läßt sich kein signifikanter Trend erkennen.

## Auswertung der Ergebnisse der PCHE-Bestimmung:

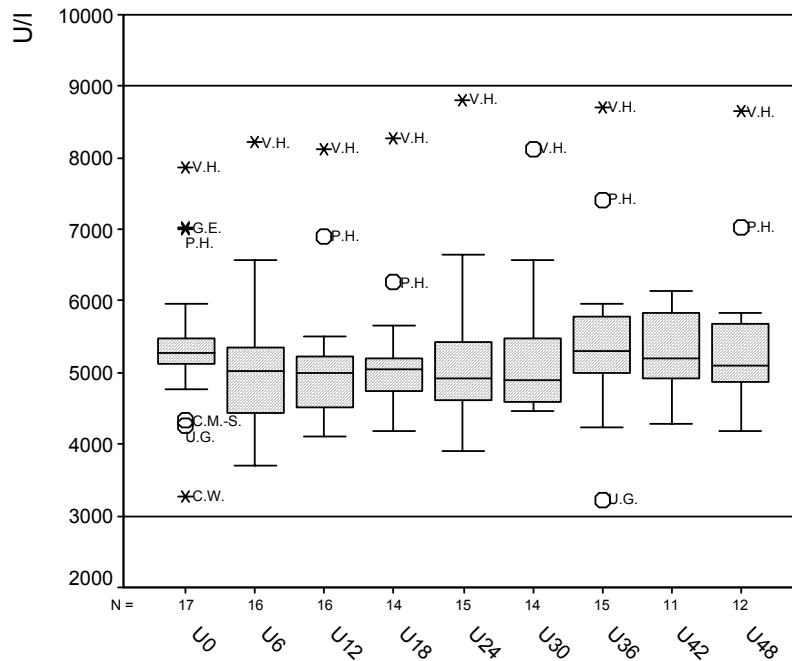


Abbildung 15: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der PCHE-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten zu Beginn der Sulindacbehandlung (U0) und zu den Verlaufskontrollen.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U0	17	3279	7875	5409	1096
U6	16	3697	8220	5121	1089
U12	16	4099	8130	5182	1019
U18	14	4176	8275	5255	1006
U24	15	3916	8811	5222	1194
U30	14	4474	8130	5250	1001
U36	15	3220	8716	5480	1283
U42	11	4278	6152	5287	601
U48	12	4183	8649	5497	1222

Tabelle 15: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der PCHE-Bestimmung im Serum in U/l entsprechend der Abbildung 15.

Der Referenzbereich für die Pseudocholinesterase (PCHE) wird mit 3000-9000 U/l angegeben, wie auch in der Abbildung 15 durch entsprechende Referenzbereichslinien gekennzeichnet.

Die Referenzbereichsgrenzen werden zu keinem Zeitpunkt über- bzw. unterschritten.

Es läßt sich keine signifikante Trendentwicklung der Ergebnisse der untersuchten Patienten feststellen.

## Auswertung der Ergebnisse der Kreatininbestimmung

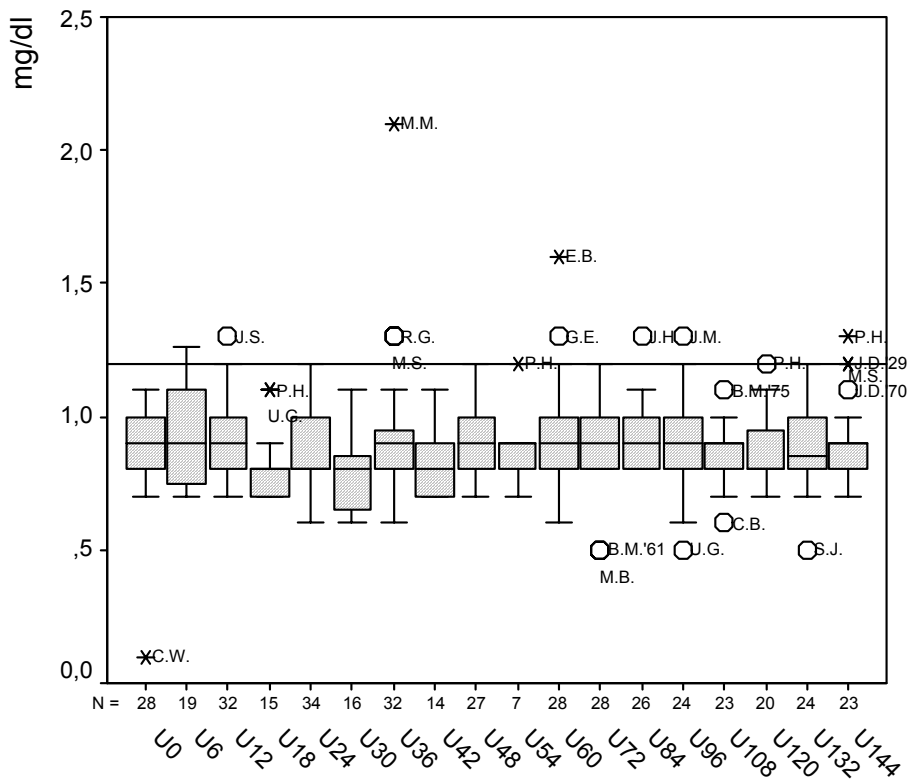


Abbildung 16a: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der Kreatininbestimmung im Serum der untersuchten Patienten zu Beginn der Sulindacbehandlung (U0) und zu den Verlaufskontrollen bis U144.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U0	28	,10	1,10	,87	,20
U6	19	,70	1,26	,92	,18
U12	32	,70	1,30	,91	,16
U18	15	,70	1,10	,81	,13
U24	34	,60	1,20	,87	,15
U30	16	,60	1,10	,77	,14
U36	32	,60	2,10	,91	,27
U42	14	,70	1,10	,84	,13
U48	27	,70	1,20	,90	,15
U54	7	,70	1,20	,89	,16
U60	28	,60	1,60	,94	,22
U72	28	,50	1,20	,90	,16
U84	26	,80	1,30	,93	,13
U96	24	,50	1,30	,88	,18
U108	23	,60	1,10	,86	,12
U120	20	,70	1,20	,87	,15
U132	24	,50	1,20	,86	,14
U144	23	,70	1,30	,90	,16

Tabelle 16a: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der Kreatininbestimmung im Serum in mg/dl entsprechend der Abbildung 16a.



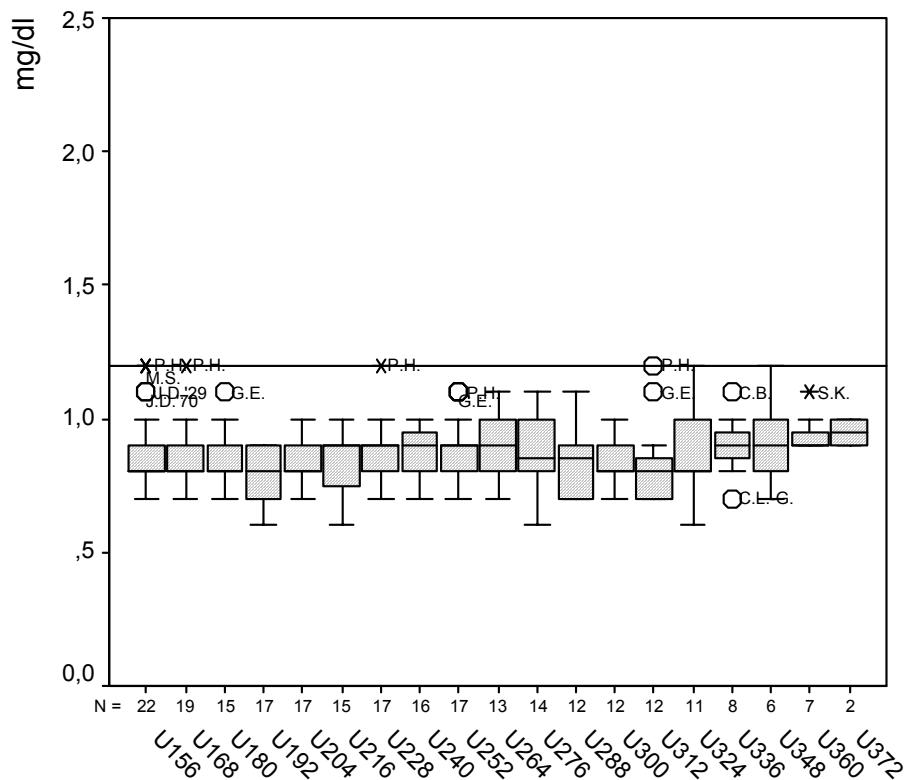


Abbildung 16b: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der Kreatininbestimmung im Serum der untersuchten Patienten zu den Verlaufskontrollen U156 bis U372.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U156	22	,70	1,20	,89	,15
U168	19	,70	1,20	,85	,12
U180	15	,70	1,10	,86	,10
U192	17	,60	,90	,78	,10
U204	17	,70	1,00	,82	,08
U216	15	,60	1,00	,84	,12
U228	17	,70	1,20	,88	,11
U240	16	,70	1,00	,86	,11
U252	17	,70	1,10	,88	,11
U264	13	,70	1,10	,90	,14
U276	14	,60	1,10	,87	,14
U288	12	,70	1,10	,84	,13
U300	12	,70	1,00	,83	,10
U312	12	,70	1,20	,83	,16
U324	11	,60	1,20	,87	,18
U336	8	,70	1,10	,90	,12
U348	6	,70	1,20	,92	,17
U360	7	,90	1,10	,94	,08
U372	2	,90	1,00	,95	,07

Tabelle 16b: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der Kreatininbestimmung im Serum in mg/dl entsprechend der Abbildung 16b.

Die obere Normgrenze für das Kreatinin im Serum wird mit 1,2 mg/dl angegeben, wie auch in den Abbildungen 16a und 16b durch entsprechende Normgrenzlinien gekennzeichnet.

Während des gesamten Studienverlaufs zeigt sich kein signifikanter Trend zu höheren Werten. Sowohl die Mittelwerte als auch die Standardabweichungen bewegen sich in einem sehr schmalen Bereich.

Einzelne Überschreitungen der Normwertgrenze sind als „Ausreißer“ zu verstehen und durch besondere Umstände des Patienten zum Zeitpunkt der Blutabnahme oder durch Meßfehler zu erklären.

## Auswertung der Ergebnisse der CEA-Bestimmung

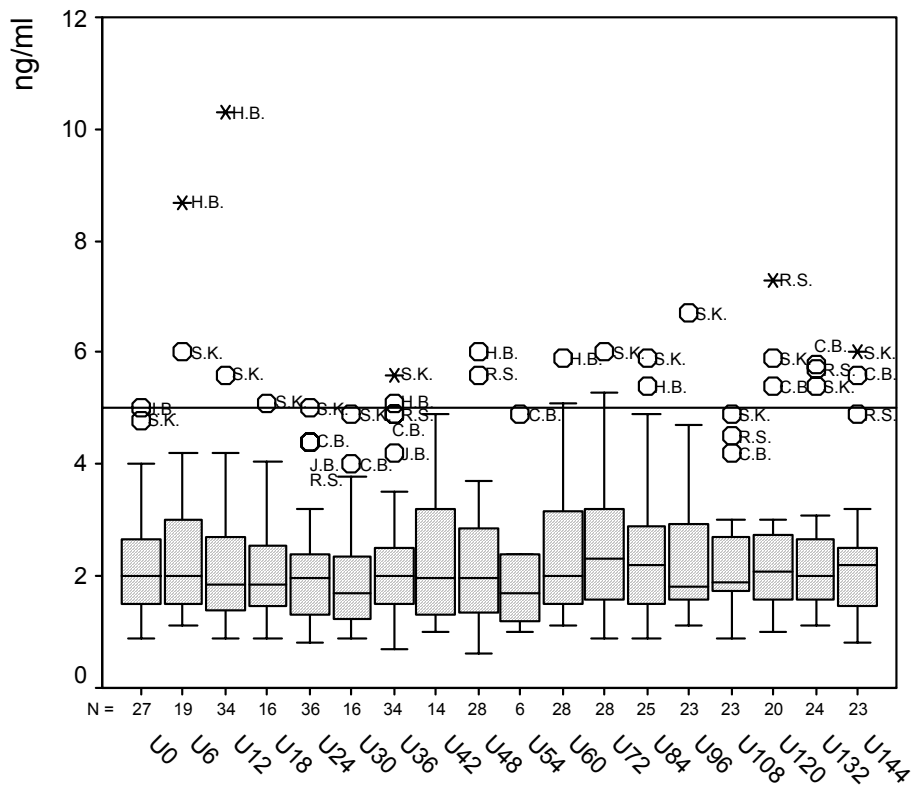


Abbildung 17a: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der CEA-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten zu Beginn der Sulindacbehandlung (U0) und zu den Verlaufskontrollen bis U144.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U0	27	,9	5,0	2,25	1,09
U6	19	1,1	8,7	2,72	1,92
U12	34	,9	10,3	2,39	1,75
U18	16	,9	5,1	2,15	1,11
U24	36	,8	5,0	2,12	1,07
U30	16	,9	4,9	2,09	1,18
U36	34	,7	5,6	2,32	1,27
U42	14	1,0	4,9	2,45	1,38
U48	28	,6	6,0	2,25	1,27
U54	6	1,0	4,9	2,15	1,43
U60	28	1,1	5,9	2,49	1,38
U72	28	,9	6,0	2,52	1,31
U84	25	,9	5,9	2,43	1,32
U96	23	1,1	6,7	2,39	1,36
U108	23	,9	4,9	2,32	1,02
U120	20	1,0	7,3	2,66	1,65
U132	24	1,1	5,8	2,44	1,33
U144	23	,8	6,0	2,39	1,38

Tabelle 17a: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der CEA-Bestimmung im Serum in ng/ml entsprechend der Abbildung 17a.

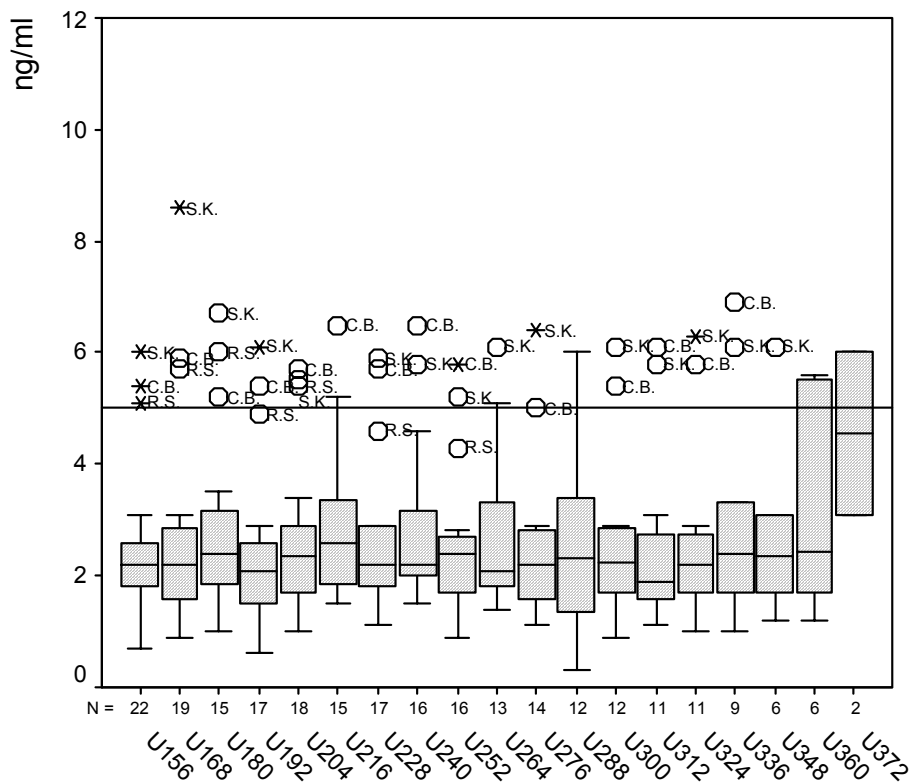


Abbildung 17b: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der CEA-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten zu den Verlaufskontrollen U156 bis U372.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U156	22	,7	6,0	2,49	1,33
U168	19	,9	8,6	2,74	1,94
U180	15	1,0	6,7	2,93	1,72
U192	17	,6	6,1	2,52	1,54
U204	18	1,0	5,7	2,67	1,46
U216	15	1,5	6,5	2,97	1,50
U228	17	1,1	5,9	2,66	1,43
U240	16	1,5	6,5	2,86	1,50
U252	16	,9	5,8	2,58	1,38
U264	13	1,4	6,1	2,87	1,51
U276	14	1,1	6,4	2,57	1,47
U288	12	,3	6,0	2,58	1,76
U300	12	,9	6,1	2,62	1,61
U312	11	1,1	6,1	2,60	1,74
U324	11	1,0	6,3	2,72	1,74
U336	9	1,0	6,9	3,02	2,10
U348	6	1,2	6,1	2,80	1,75
U360	6	1,2	5,6	3,15	1,95
U372	2	3,1	6,0	4,55	2,05

Tabelle 17b: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der CEA-Bestimmung im Serum in ng/ml entsprechend der Abbildung 17b.

Der Schwellenwert für das carcinoembryonale Antigen (Tumormarker CEA) wird mit 5ng/ml angegeben, wie auch in den Abbildungen 17a und 17b durch entsprechende „cut-off“-Linien gekennzeichnet.

Einige Patienten weisen durchgehend erhöhte CEA-Werte auf. Dies kann zum einen darauf zurückgeführt werden, daß die Patienten starke Raucher sind (z.B. Patient S.K.) oder daß bei ihnen eine Lebererkrankung bekannt ist (z.B. Patient R.S.).

Betrachtet man die Ergebnisse des Patientenkollektivs über den gesamten Untersuchungszeitraum, so läßt sich keine signifikante Trendentwicklung feststellen. Beim Zeitpunkt U372 ist zu beachten, daß hier lediglich von 2 Patienten die entsprechenden Werte in die Statistik eingehen, die scheinbare Erhöhung des Mittelwerts darf hier also nicht als aussagekräftig angesehen werden.

## Auswertung der Ergebnisse der CA 72-4-Bestimmung

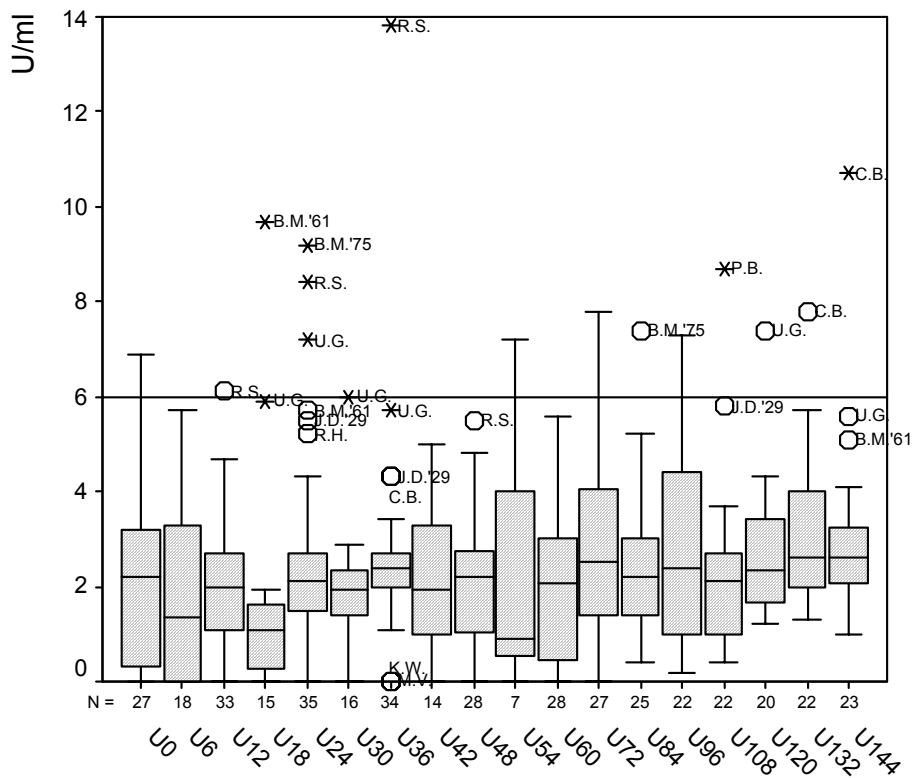


Abbildung 18a: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der CA 72-4-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten zu Beginn der Sulindacbehandlung (U0) und zu den Verlaufskontrollen bis U144.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U0	27	,0	6,9	2,20	1,99
U6	18	,0	5,7	1,76	1,82
U12	33	,0	6,1	1,93	1,43
U18	15	,0	9,7	1,75	2,63
U24	35	,0	9,2	2,61	2,25
U30	16	,0	6,0	1,93	1,42
U36	34	,0	13,8	2,74	2,22
U42	14	,0	5,0	2,11	1,47
U48	28	,0	5,5	2,07	1,37
U54	7	,0	7,2	2,46	3,02
U60	28	,0	5,6	2,05	1,61
U72	27	,0	7,8	3,00	2,09
U84	25	,4	7,4	2,50	1,60
U96	22	,2	7,3	2,98	2,10
U108	22	,4	8,7	2,34	1,89
U120	20	1,2	7,4	2,72	1,45
U132	22	1,3	7,8	3,10	1,52
U144	23	1,0	10,7	3,00	2,07

Tabelle 18a: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der CA 72-4-Bestimmung im Serum in U/ml entsprechend der Abbildung 18a.

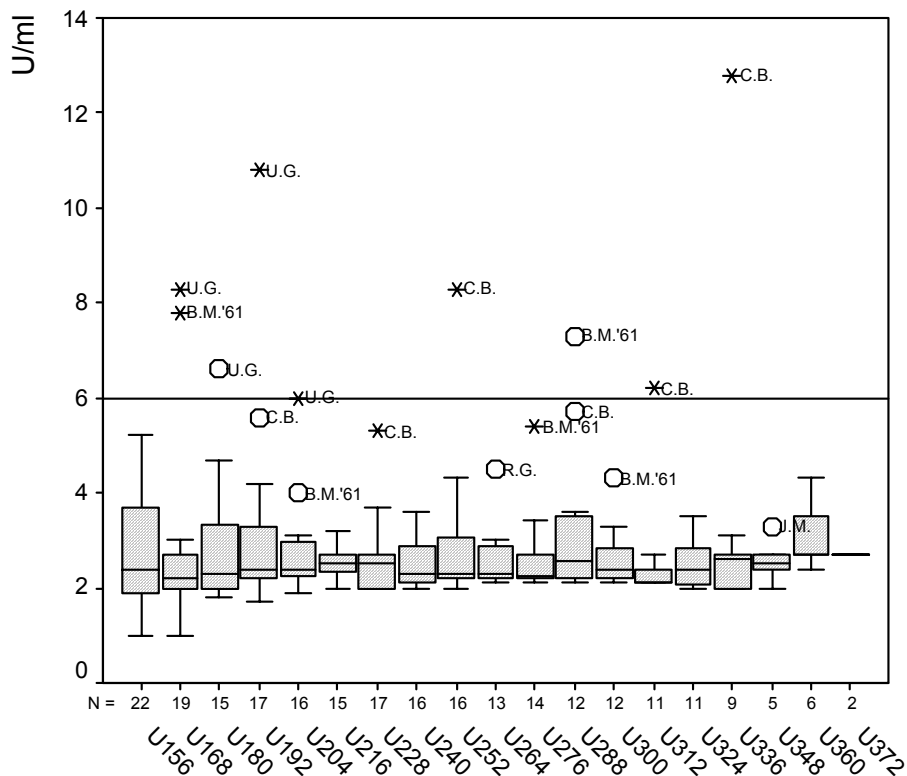


Abbildung 18b: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der CA 72-4-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten zu den Verlaufskontrollen U156 bis U372.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U156	22	1,0	5,2	2,65	1,22
U168	19	1,0	8,3	2,79	1,92
U180	15	1,8	6,6	2,85	1,34
U192	17	1,7	10,8	3,21	2,21
U204	16	1,9	6,0	2,79	,99
U216	15	2,0	3,2	2,55	,33
U228	17	2,0	5,3	2,62	,85
U240	16	2,0	3,6	2,53	,51
U252	16	2,0	8,3	3,00	1,59
U264	13	2,1	4,5	2,65	,67
U276	14	2,1	5,4	2,66	,87
U288	12	2,1	7,3	3,23	1,64
U300	12	2,1	4,3	2,62	,65
U312	11	2,1	6,2	2,58	1,22
U324	11	2,0	3,5	2,48	,52
U336	9	2,0	12,8	3,56	3,49
U348	5	2,0	3,3	2,58	,48
U360	6	2,4	4,3	3,05	,71
U372	2	2,7	2,7	2,70	,00

Tabelle 18b: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der CA 72-4-Bestimmung im Serum in U/ml entsprechend der Abbildung 18b.

Der Schwellenwert für den Tumormarker CA 72-4 wird mit 6 U/ml angegeben, wie auch in den Abbildungen 18a und 18b durch entsprechende „cut-off“-Linien gekennzeichnet.

Es fallen einige Patienten durch konstant erhöhte Werte auf. Der Großteil von ihnen weist laut Krankenakte eine besonders starke Expressivität der familiären adenomatösen Polyposis auf (Patient U.G., B.M.'61, C.B., J.D.'29, R.S.).

Betrachtet man die Ergebnisse des untersuchten Patientenkollektivs über den gesamten Zeitraum, so läßt sich keine Trendentwicklung feststellen.



### **3.2. Auswertung unterteilt nach Sulindacosiskategorien**

Abgesehen vom Differentialblutbild und der Pseudocholinesterase werden die erhobenen Laborwerte in der zweiten Hälfte dieses Kapitels nach der Menge der applizierten Sulindacosis unterteilt. Zu Beginn der Studie erhielten die meisten Patienten täglich 300mg, danach wurde diese Dosis bis auf 50mg oder noch weniger reduziert. Einige Patienten bekamen aufgrund eines Rezidivbefundes zwischenzeitlich aber auch wieder eine größere Sulindacmenge. Diese Auswertung unterteilt in zwei Dosiskategorien. Unter die 300mg-Kategorie fallen außerdem die 200mg- und 400mg-Angaben. Die 50mg-Kategorie umfaßt alle täglichen Sulindacmengen von 20mg bis 75mg. Die Untersuchungszeitpunkte werden einfach mit U1, U2, U3, etc. durchnummeriert.

## Auswertung der Ergebnisse der Erythrozytenzählung bei 300mg

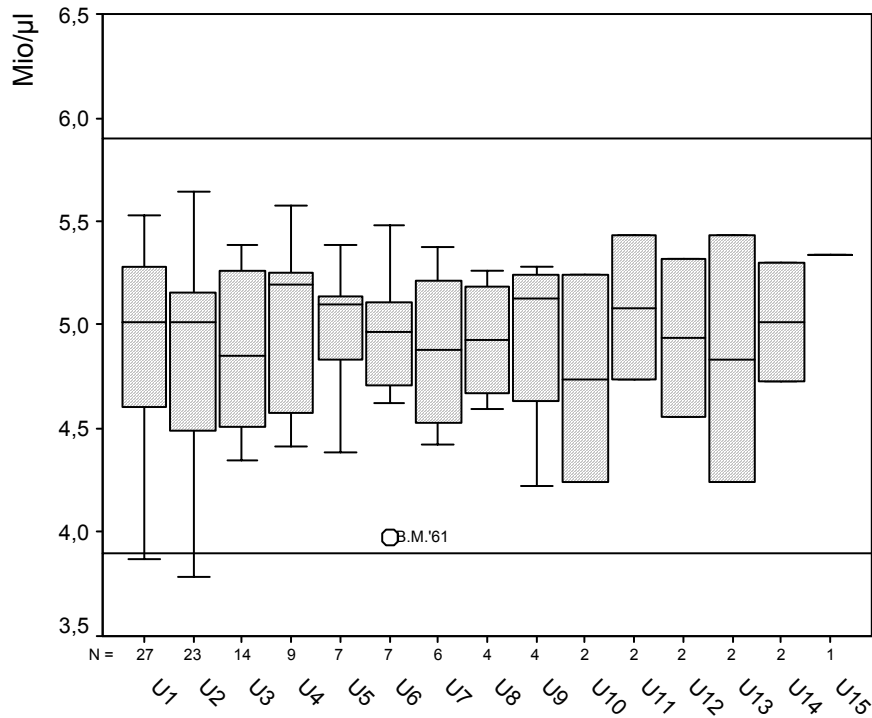


Abbildung 19a: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der Erythrozytenzählung der untersuchten Patienten bei Einnahme von 300mg Sulindac.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U1	27	3,87	5,53	4,91	,47
U2	23	3,79	5,64	4,86	,43
U3	14	4,35	5,39	4,87	,36
U4	9	4,41	5,58	5,01	,41
U5	7	4,39	5,39	4,97	,34
U6	7	3,98	5,48	4,87	,48
U7	6	4,42	5,38	4,89	,37
U8	4	4,60	5,26	4,93	,31
U9	4	4,22	5,28	4,94	,49
U10	2	4,24	5,24	4,74	,71
U11	2	4,74	5,43	5,09	,49
U12	2	4,56	5,32	4,94	,54
U13	2	4,24	5,43	4,84	,84
U14	2	4,73	5,30	5,02	,40
U15	1	5,34	5,34	5,34	,

Tabelle 19a: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der Erythrozytenzählung in Mio/µl bei Einnahme von 300mg Sulindac entsprechend der Abbildung 19a.

## Auswertung der Ergebnisse der Erythrozytenzählung bei 50mg

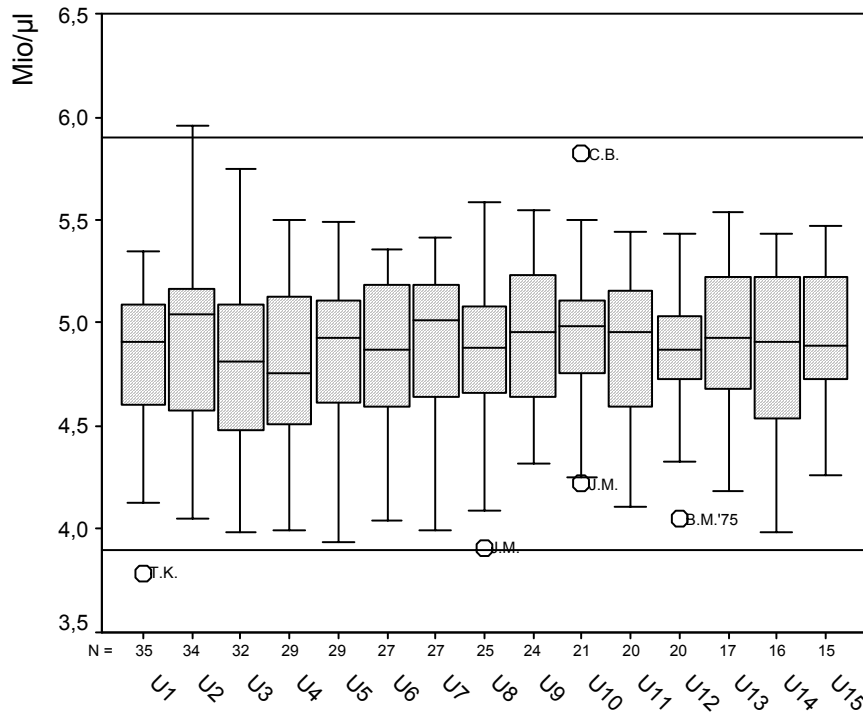


Abbildung 19b: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der Erythrozytenzählung der untersuchten Patienten bei Einnahme von 50mg Sulindac (U1-U15).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U1	35	3,79	5,35	4,80	,38
U2	34	4,05	5,96	4,94	,44
U3	32	3,99	5,75	4,80	,40
U4	29	4,00	5,50	4,78	,39
U5	29	3,94	5,49	4,86	,35
U6	27	4,04	5,36	4,86	,35
U7	27	4,00	5,41	4,89	,40
U8	25	3,91	5,59	4,86	,46
U9	24	4,32	5,55	4,93	,35
U10	21	4,22	5,82	4,93	,40
U11	20	4,11	5,44	4,88	,36
U12	20	4,05	5,43	4,85	,32
U13	17	4,19	5,54	4,87	,42
U14	16	3,99	5,43	4,86	,42
U15	15	4,26	5,47	4,96	,35

Tabelle 19b: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der Erythrozytenzählung in Mio/µl bei Einnahme von 50mg Sulindac entsprechend der Abbildung 19b (U1-U15).

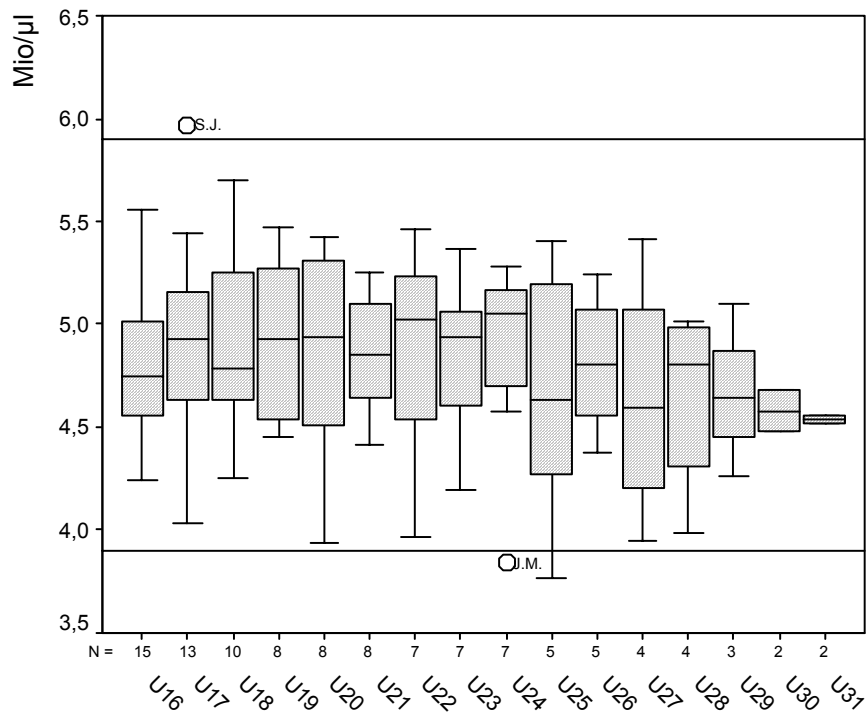


Abbildung 19c: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der Erythrozytenzählung der untersuchten Patienten bei Einnahme von 50mg Sulindac (U16-U31).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U16	15	4,24	5,56	4,79	,37
U17	13	4,03	5,97	4,93	,47
U18	10	4,25	5,70	4,91	,45
U19	8	4,45	5,47	4,92	,40
U20	8	3,94	5,42	4,86	,52
U21	8	4,41	5,25	4,86	,29
U22	7	3,97	5,46	4,85	,55
U23	7	4,20	5,37	4,84	,40
U24	7	3,84	5,28	4,84	,50
U25	5	3,77	5,40	4,65	,67
U26	5	4,38	5,24	4,81	,35
U27	4	3,95	5,41	4,64	,61
U28	4	3,99	5,01	4,65	,47
U29	3	4,26	5,10	4,67	,42
U30	2	4,48	4,68	4,58	,14
U31	2	4,52	4,56	4,54	,03

Tabelle 19c: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der Erythrozytenzählung in Mio/µl bei Einnahme von 50mg Sulindac entsprechend der Abbildung 19c (U16-U31).

## Auswertung der Ergebnisse der Leukozytenzählung bei 300mg

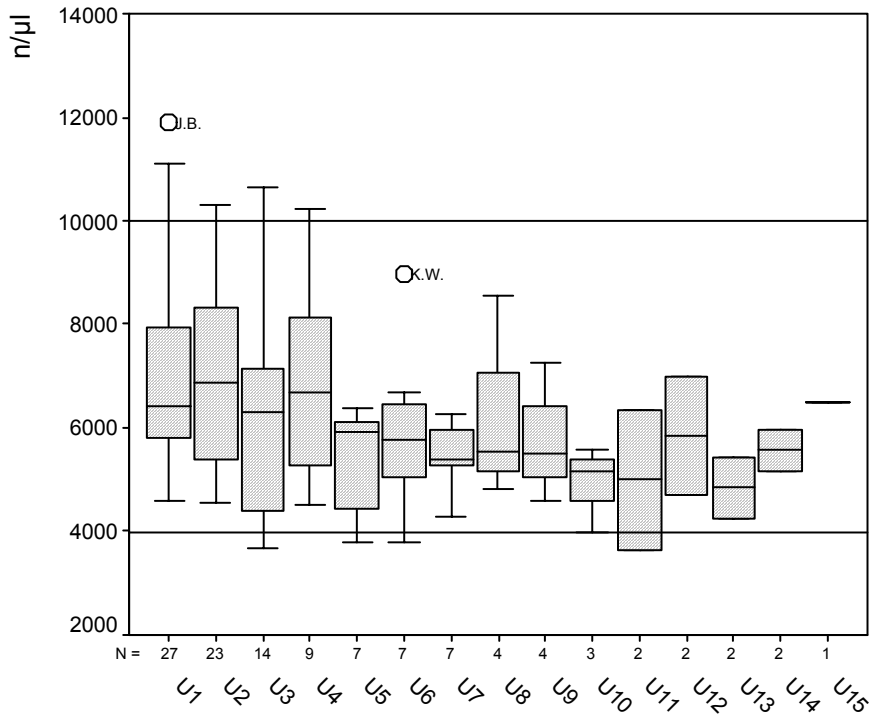


Abbildung 20a: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der Leukozytenzählung der untersuchten Patienten bei Einnahme von 300mg Sulindac.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U1	27	4600	11900	7104	1899
U2	23	4560	10300	7053	1891
U3	14	3680	10660	6175	1838
U4	9	4500	10240	6868	1937
U5	7	3800	6390	5317	1082
U6	7	3800	8960	5931	1657
U7	7	4300	6270	5500	659
U8	4	4800	8540	6113	1657
U9	4	4600	7270	5720	1118
U10	3	4000	5600	4927	830
U11	2	3650	6360	5005	1916
U12	2	4700	7000	5850	1626
U13	2	4250	5440	4845	841
U14	2	5180	5960	5570	552
U15	1	6490	6490	6490	,

Tabelle 20a: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der Leukozytenzählung in n/µl bei Einnahme von 300mg Sulindac entsprechend der Abbildung 20a.

## Auswertung der Ergebnisse der Leukozytenzählung bei 50mg

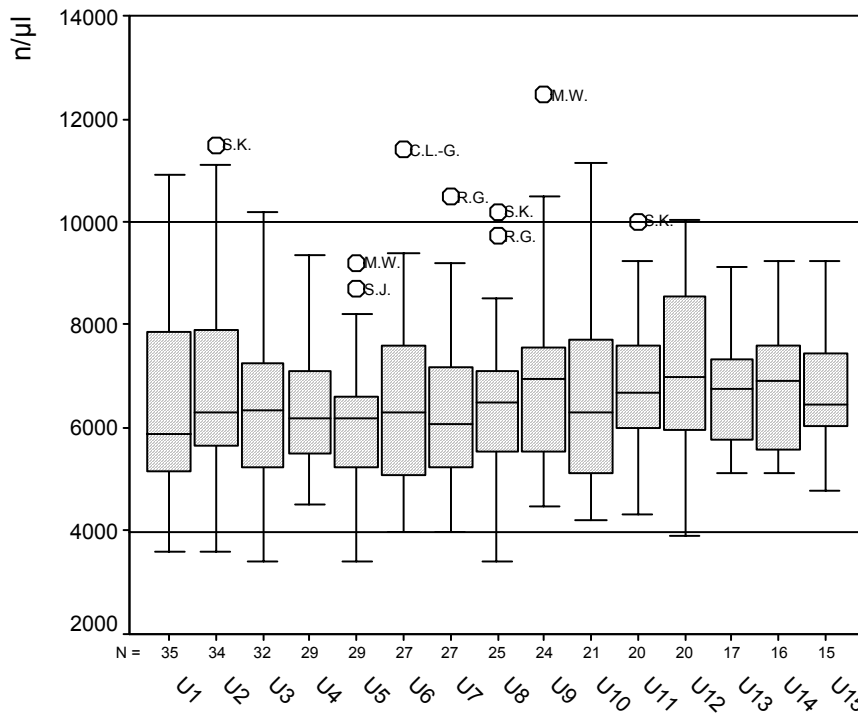


Abbildung 20b: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der Leukozytenzählung der untersuchten Patienten bei Einnahme von 50mg Sulindac (U1-U15).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U1	35	3600	10900	6555	1909
U2	34	3600	11500	6825	1887
U3	32	3400	10200	6376	1629
U4	29	4500	9370	6413	1364
U5	29	3400	9200	6110	1393
U6	27	4000	11400	6438	1718
U7	27	4000	10480	6306	1538
U8	25	3400	10200	6463	1676
U9	24	4470	12460	6948	1837
U10	21	4200	11130	6669	1975
U11	20	4330	10000	6925	1525
U12	20	3900	10050	7223	1694
U13	17	5140	9140	6765	1140
U14	16	5140	9220	6773	1208
U15	15	4780	9230	6852	1334

Tabelle 20b: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der Leukozytenzählung in n/µl bei Einnahme von 50mg Sulindac entsprechend der Abbildung 20b (U1-U15).

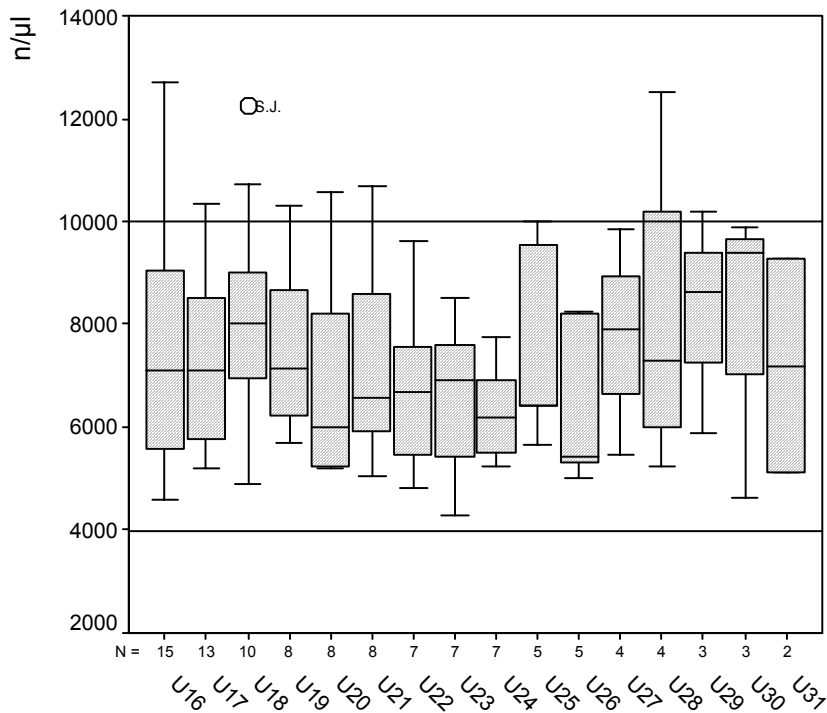


Abbildung 20c: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der Leukozytenzählung der untersuchten Patienten bei Einnahme von 50mg Sulindac (U16-U31).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U16	15	4600	12690	7380	2333
U17	13	5210	10340	7222	1646
U18	10	4900	12230	8196	2102
U19	8	5700	10300	7505	1593
U20	8	5190	10590	6838	2021
U21	8	5030	10680	7233	1999
U22	7	4800	9600	6737	1675
U23	7	4300	8500	6541	1537
U24	7	5230	7740	6289	956
U25	5	5660	10000	7608	2012
U26	5	5000	8250	6438	1639
U27	4	5460	9850	7788	1801
U28	4	5240	12500	8090	3134
U29	3	5890	10190	8233	2176
U30	3	4640	9890	7973	2898
U31	2	5110	9270	7190	2942

Tabelle 20c: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der Leukozytenzählung in n/µl bei Einnahme von 50mg Sulindac entsprechend der Abbildung 20c (U16-U31).

## Auswertung der Ergebnisse der Thrombozytenzählung bei 300mg

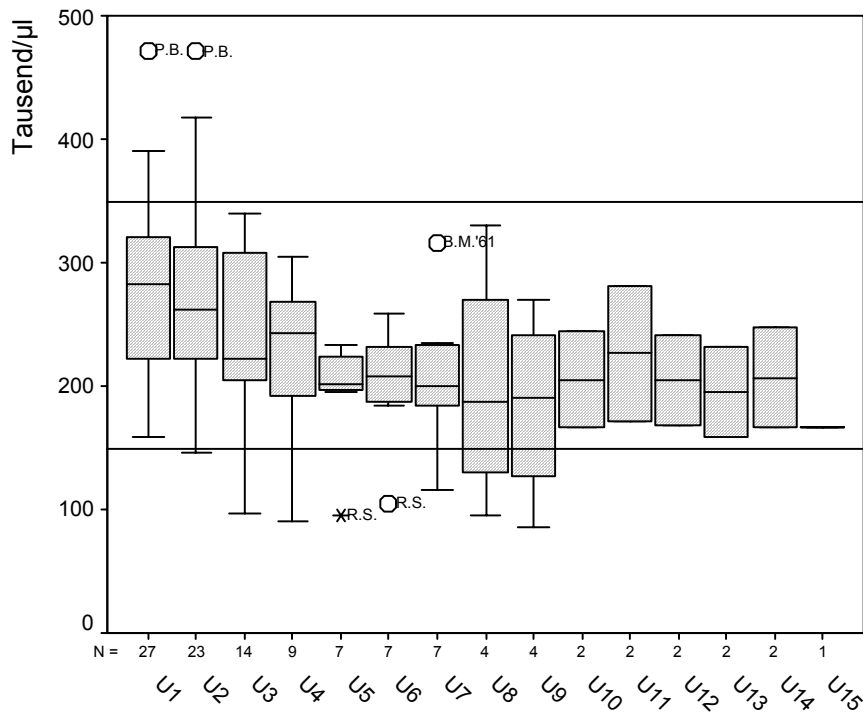


Abbildung 21a: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der Thrombozytenzählung der untersuchten Patienten bei Einnahme von 300mg Sulindac.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U1	27	159	472	280	72
U2	23	146	471	272	78
U3	14	97	339	235	69
U4	9	91	305	224	66
U5	7	96	234	196	47
U6	7	105	259	201	52
U7	7	116	316	209	61
U8	4	96	330	200	99
U9	4	85	270	184	78
U10	2	167	244	206	54
U11	2	172	281	227	77
U12	2	168	242	205	52
U13	2	158	232	195	52
U14	2	166	248	207	58
U15	1	166	166	166	,

Tabelle 21a: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der Thrombozytenzählung in Tausend/µl bei Einnahme von 300mg Sulindac entsprechend der Abbildung 21a.



## Auswertung der Ergebnisse der Thrombozytenzählung bei 50mg

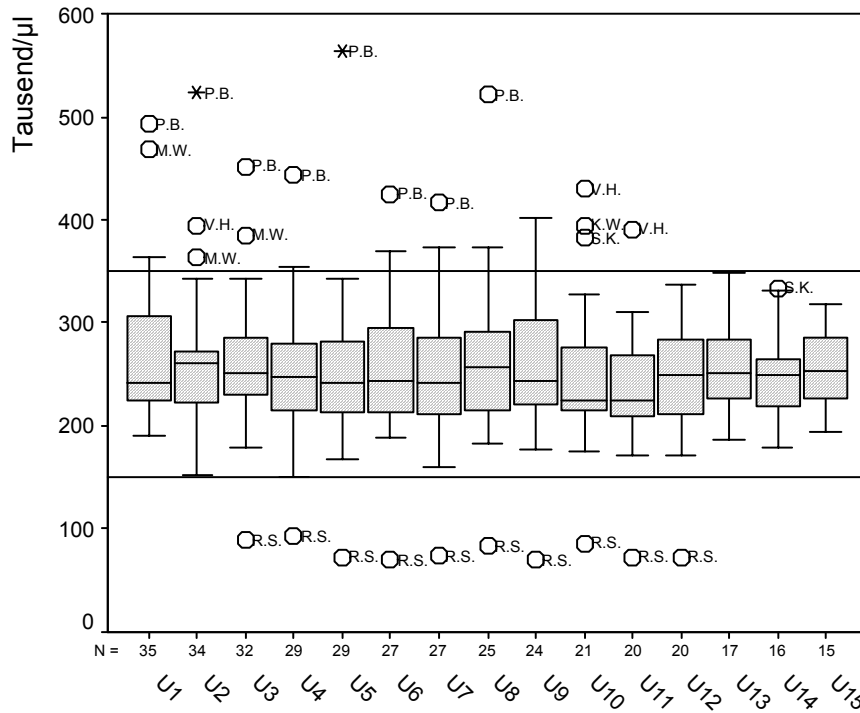


Abbildung 21b: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der Thrombozytenzählung der untersuchten Patienten bei Einnahme von 50mg Sulindac (U1-U15).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U1	35	190	493	270	71
U2	34	152	523	263	68
U3	32	89	452	258	65
U4	29	93	443	248	65
U5	29	73	563	254	80
U6	27	70	425	256	70
U7	27	74	417	247	72
U8	25	83	521	263	83
U9	24	70	401	256	72
U10	21	86	430	252	81
U11	20	73	391	235	63
U12	20	73	338	244	60
U13	17	186	348	261	46
U14	16	179	334	248	44
U15	15	194	319	254	37

Tabelle 21b: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der Thrombozytenzählung in Tausend/µl bei Einnahme von 50mg Sulindac entsprechend der Abbildung 21b (U1-U15).

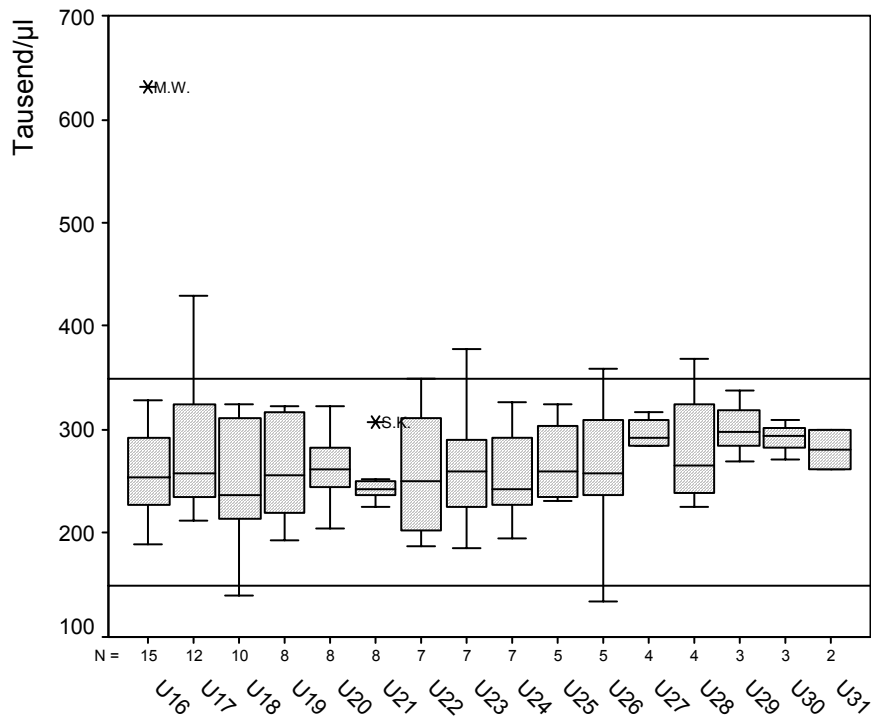


Abbildung 21c: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der Thrombozytenzählung der untersuchten Patienten bei Einnahme von 50mg Sulindac (U16-U31).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U16	15	189	631	280	105
U17	12	213	429	282	65
U18	10	140	325	246	59
U19	8	194	323	263	52
U20	8	204	323	263	36
U21	8	225	307	249	25
U22	7	187	349	259	67
U23	7	186	378	265	63
U24	7	195	326	258	47
U25	5	231	325	271	42
U26	5	135	359	260	84
U27	4	284	317	297	16
U28	4	226	369	282	62
U29	3	270	339	302	35
U30	3	272	309	292	19
U31	2	261	300	281	28

Tabelle 21c: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der Thrombozytenzählung in Tausend/µl bei Einnahme von 50mg Sulindac entsprechend der Abbildung 21c (U16-U31).

## Auswertung der Ergebnisse der Gesamtbilirubinbestimmung bei 300mg

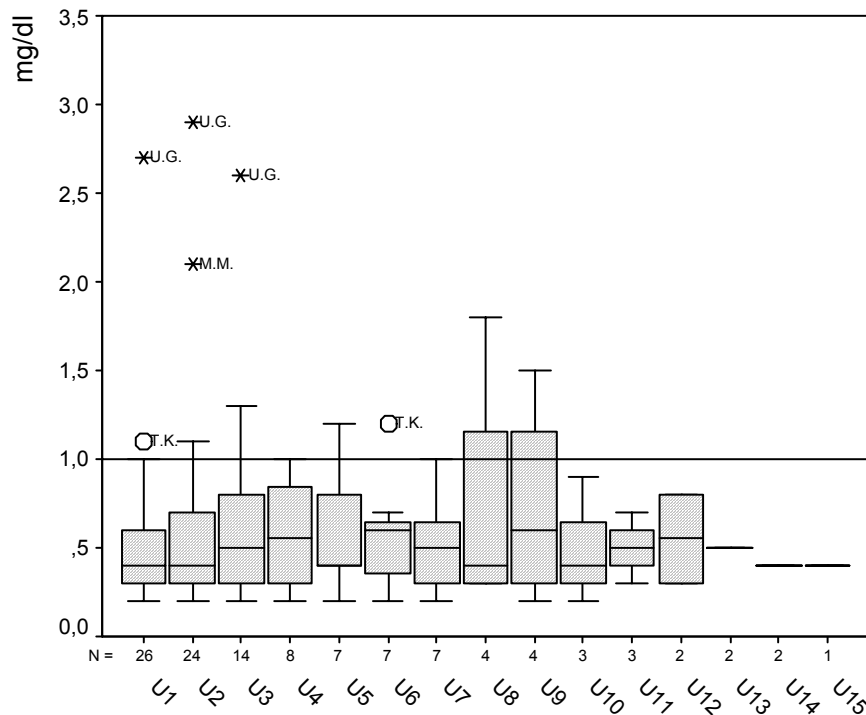


Abbildung 22a: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der Gesamtbilirubinbestimmung im Serum der untersuchten Patienten bei Einnahme von 300mg Sulindac.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U1	26	,2	2,7	,59	,50
U2	24	,2	2,9	,65	,63
U3	14	,2	2,6	,69	,63
U4	8	,2	1,0	,57	,31
U5	7	,2	1,2	,60	,35
U6	7	,2	1,2	,57	,33
U7	7	,2	1,0	,51	,29
U8	4	,3	1,8	,73	,72
U9	4	,2	1,5	,73	,57
U10	3	,2	,9	,50	,36
U11	3	,3	,7	,50	,20
U12	2	,3	,8	,55	,35
U13	2	,5	,5	,50	,00
U14	2	,4	,4	,40	,00
U15	1	,4	,4	,40	,

Tabelle 22a: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der Gesamtbilirubinbestimmung im Serum in mg/dl bei Einnahme von 300mg Sulindac entsprechend der Abbildung 22a.

## Auswertung der Ergebnisse der Gesamtbilirubinbestimmung bei 50mg

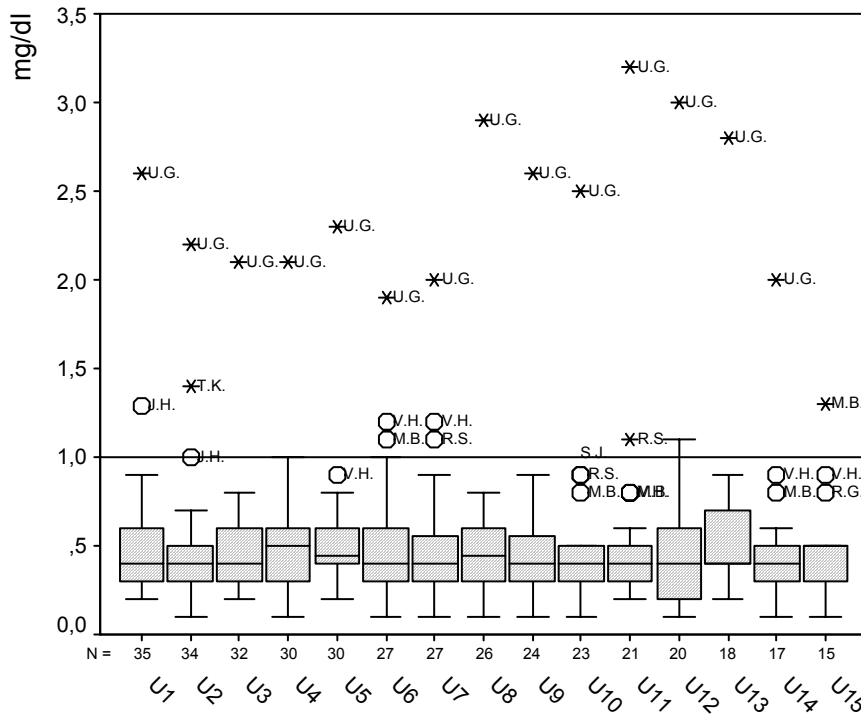


Abbildung 22b: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der Gesamtbilirubinbestimmung im Serum der untersuchten Patienten bei Einnahme von 50mg Sulindac (U1-U15).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U1	35	,2	2,6	,51	,43
U2	34	,1	2,2	,49	,39
U3	32	,2	2,1	,49	,35
U4	30	,1	2,1	,54	,36
U5	30	,2	2,3	,55	,37
U6	27	,1	1,9	,54	,38
U7	27	,1	2,0	,54	,38
U8	26	,1	2,9	,54	,52
U9	24	,1	2,6	,53	,48
U10	23	,1	2,5	,51	,48
U11	21	,2	3,2	,56	,65
U12	20	,1	3,0	,55	,63
U13	18	,2	2,8	,62	,58
U14	17	,1	2,0	,51	,44
U15	15	,1	1,3	,50	,30

Tabelle 22b: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der Gesamtbilirubinbestimmung im Serum in mg/dl bei Einnahme von 50mg Sulindac entsprechend der Abbildung 22b (U1-U15).

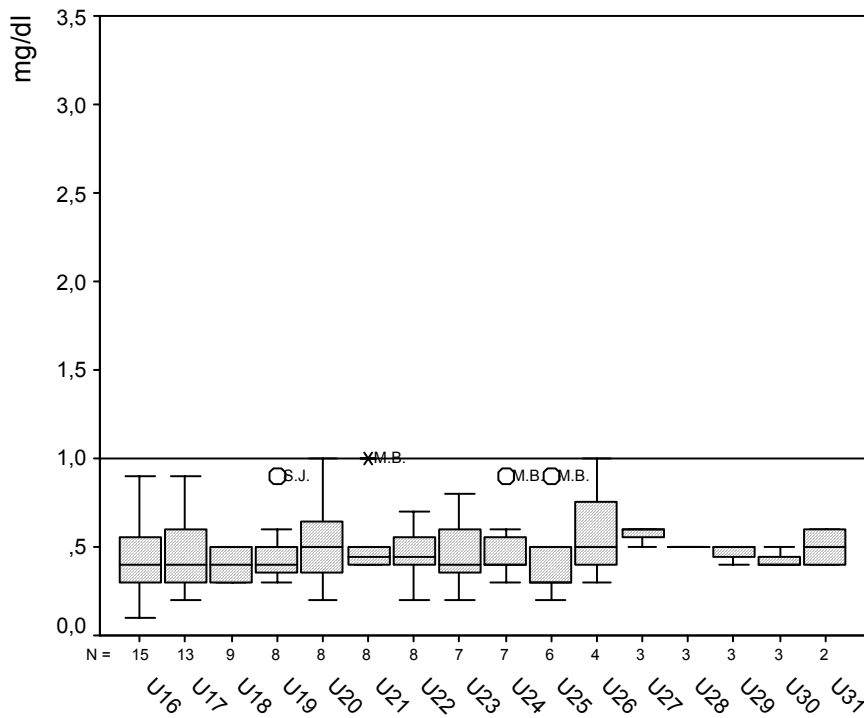


Abbildung 22c: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der Gesamtbilirubinbestimmung im Serum der untersuchten Patienten bei Einnahme von 50mg Sulindac (U16-U31).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U16	15	,1	,9	,43	,23
U17	13	,2	,9	,44	,20
U18	9	,3	,5	,39	,09
U19	8	,3	,9	,46	,20
U20	8	,2	1,0	,53	,26
U21	8	,4	1,0	,51	,20
U22	8	,2	,7	,46	,15
U23	7	,2	,8	,47	,21
U24	7	,3	,9	,50	,20
U25	6	,2	,9	,42	,26
U26	4	,3	1,0	,57	,30
U27	3	,5	,6	,57	,06
U28	3	,5	,5	,50	,00
U29	3	,4	,5	,47	,06
U30	3	,4	,5	,43	,06
U31	2	,4	,6	,50	,14

Tabelle 22c: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der Gesamtbilirubinbestimmung im Serum in mg/dl bei Einnahme von 50mg Sulindac entsprechend der Abbildung 22c (U16-U31).

## Auswertung der Ergebnisse der GOT-Bestimmung bei 300mg

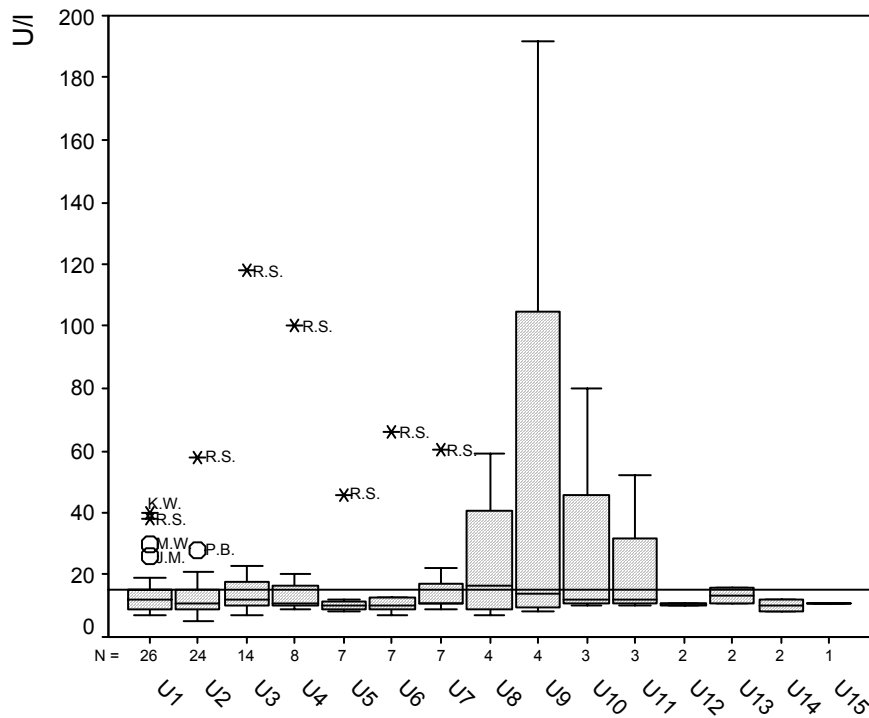


Abbildung 23a: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der GOT-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten bei Einnahme von 300mg Sulindac.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U1	26	7	40	14,62	9,06
U2	24	5	58	14,21	10,64
U3	14	7	118	20,50	28,50
U4	8	9	100	23,00	31,30
U5	7	8	46	15,00	13,75
U6	7	7	66	18,00	21,26
U7	7	9	60	19,29	18,47
U8	4	7	59	24,75	23,70
U9	4	8	192	57,00	90,08
U10	3	10	80	34,00	39,85
U11	3	10	52	24,67	23,69
U12	2	10	11	10,50	,71
U13	2	11	16	13,50	3,54
U14	2	8	12	10,00	2,83
U15	1	11	11	11,00	,

Tabelle 23a: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der GOT-Bestimmung im Serum in U/l bei Einnahme von 300mg Sulindac entsprechend der Abbildung 23a.

## Auswertung der Ergebnisse der GOT-Bestimmung bei 50mg

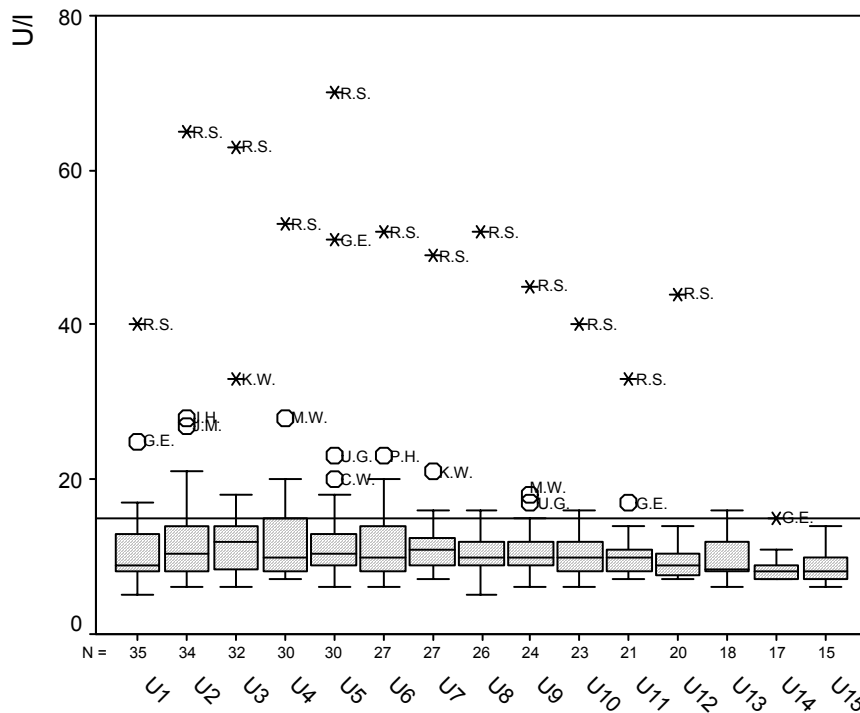


Abbildung 23b: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der GOT-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten bei Einnahme von 50mg Sulindac (U1-U15).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U1	35	5	40	11,31	6,32
U2	34	6	65	13,24	10,52
U3	32	6	63	13,69	10,31
U4	30	7	53	13,10	8,95
U5	30	6	70	14,47	13,40
U6	27	6	52	12,96	8,99
U7	27	7	49	12,37	7,91
U8	26	5	52	11,77	8,56
U9	24	6	45	11,92	7,62
U10	23	6	40	11,48	6,74
U11	21	7	33	10,71	5,68
U12	20	7	44	10,80	8,06
U13	18	6	16	9,83	3,03
U14	17	7	15	8,71	2,02
U15	15	6	14	8,73	2,43

Tabelle 23b: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der GOT-Bestimmung im Serum in U/I bei Einnahme von 50mg Sulindac entsprechend der Abbildung 23b (U1-U15).

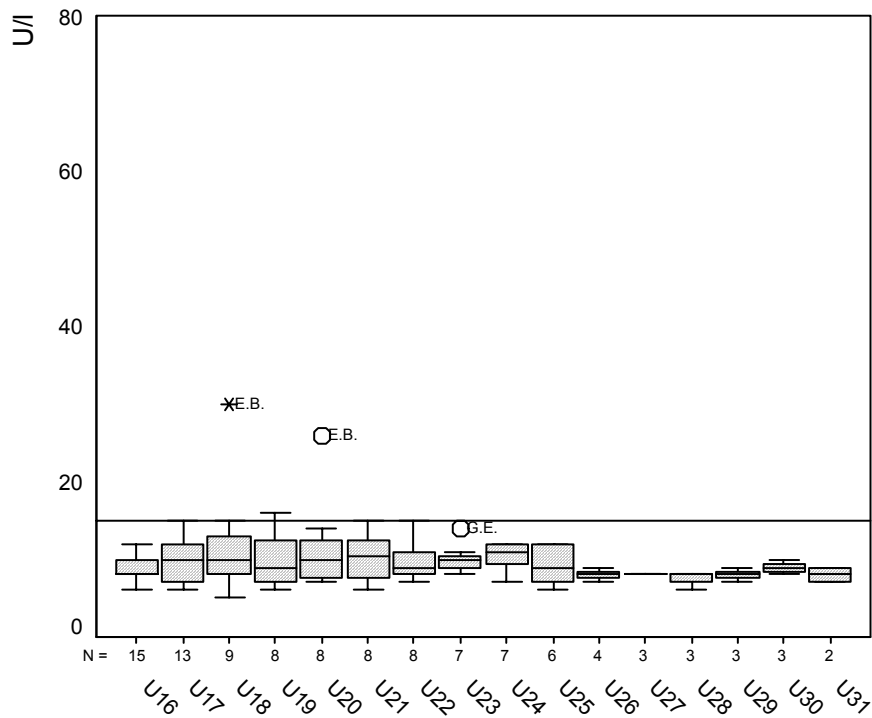


Abbildung 23c: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der GOT-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten bei Einnahme von 50mg Sulindac (U16-U31).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U16	15	6	12	9,00	1,69
U17	13	6	15	9,92	3,04
U18	9	5	30	11,78	7,55
U19	8	6	16	9,88	3,52
U20	8	7	26	11,63	6,28
U21	8	6	15	10,25	3,20
U22	8	7	15	9,75	2,76
U23	7	8	14	10,14	2,04
U24	7	7	12	10,43	2,07
U25	6	6	12	9,17	2,56
U26	4	7	9	8,00	,82
U27	3	8	8	8,00	,00
U28	3	6	8	7,33	1,15
U29	3	7	9	8,00	1,00
U30	3	8	10	9,00	1,00
U31	2	7	9	8,00	1,41

Tabelle 23c: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der GOT-Bestimmung im Serum in U/l bei Einnahme von 50mg Sulindac entsprechend der Abbildung 23c (U16-U31).



## Auswertung der Ergebnisse der GPT-Bestimmung bei 300mg

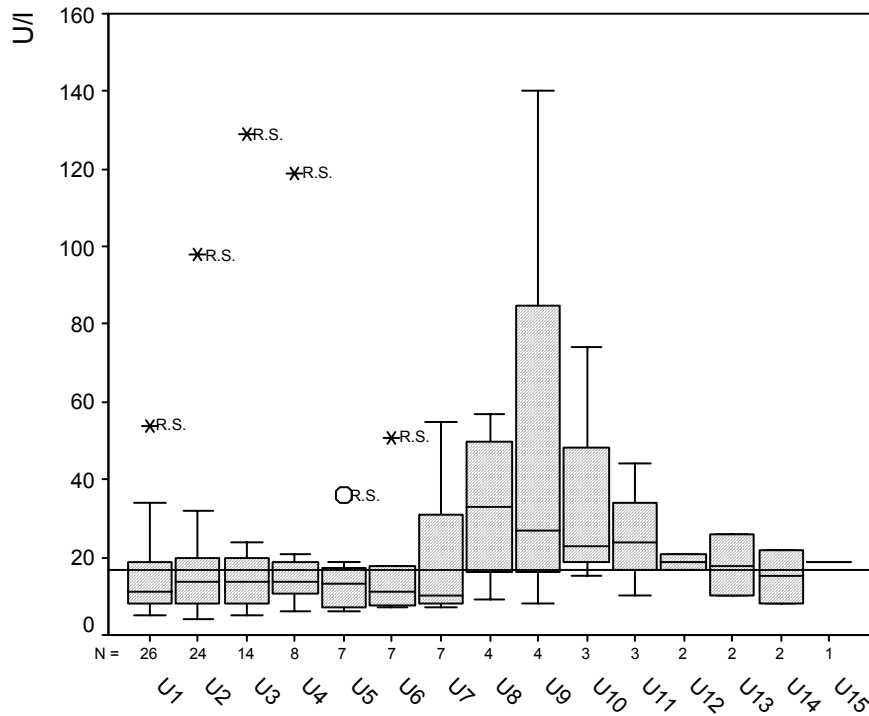


Abbildung 24a: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der GPT-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten bei Einnahme von 300mg Sulindac.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U1	26	5	54	15,12	11,05
U2	24	4	98	18,17	18,52
U3	14	5	129	21,71	31,43
U4	8	6	119	26,38	37,72
U5	7	6	36	14,86	10,57
U6	7	7	51	17,14	15,68
U7	7	7	55	21,43	18,75
U8	4	9	57	33,00	21,23
U9	4	8	140	50,50	60,38
U10	3	15	74	37,33	32,01
U11	3	10	44	26,00	17,09
U12	2	17	21	19,00	2,83
U13	2	10	26	18,00	11,31
U14	2	8	22	15,00	9,90
U15	1	19	19	19,00	,

Tabelle 24a: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der GPT-Bestimmung im Serum in U/l bei Einnahme von 300mg Sulindac entsprechend der Abbildung 24a.

## Auswertung der Ergebnisse der GPT-Bestimmung bei 50mg

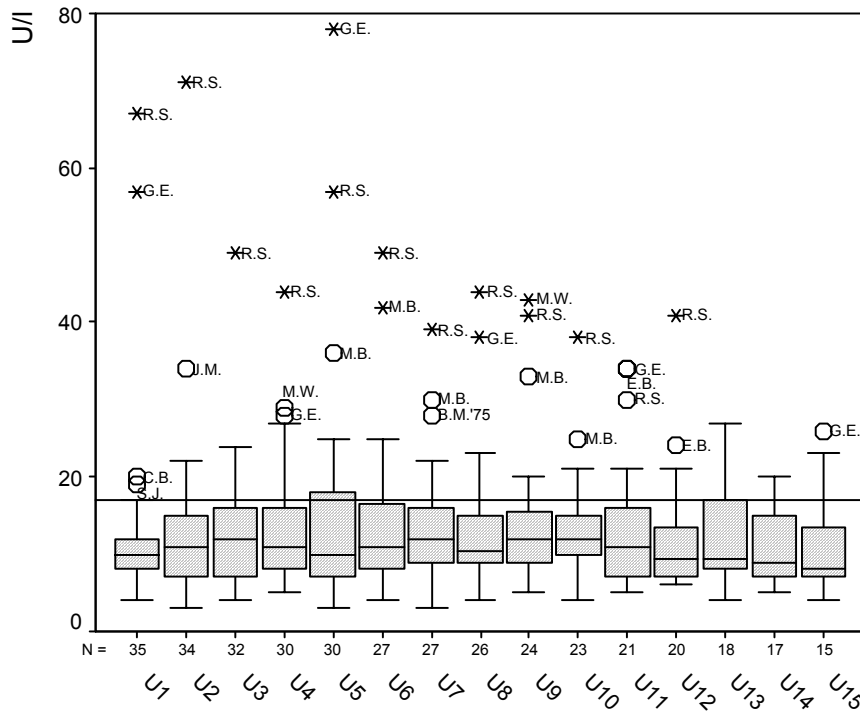


Abbildung 24b: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der GPT-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten bei Einnahme von 50mg Sulindac (U1-U15).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U1	35	4	67	13,03	12,79
U2	34	3	71	13,71	11,91
U3	32	4	49	13,03	8,39
U4	30	5	44	13,83	8,87
U5	30	3	78	15,80	15,96
U6	27	4	49	14,59	10,47
U7	27	3	39	13,67	8,18
U8	26	4	44	13,58	9,39
U9	24	5	43	14,92	10,27
U10	23	4	38	13,57	7,38
U11	21	5	34	14,24	8,91
U12	20	6	41	12,35	8,45
U13	18	4	27	11,94	6,01
U14	17	5	20	10,53	4,74
U15	15	4	26	11,00	6,49

Tabelle 24b: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der GPT-Bestimmung im Serum in U/l bei Einnahme von 50mg Sulindac entsprechend der Abbildung 24b (U1-U15).

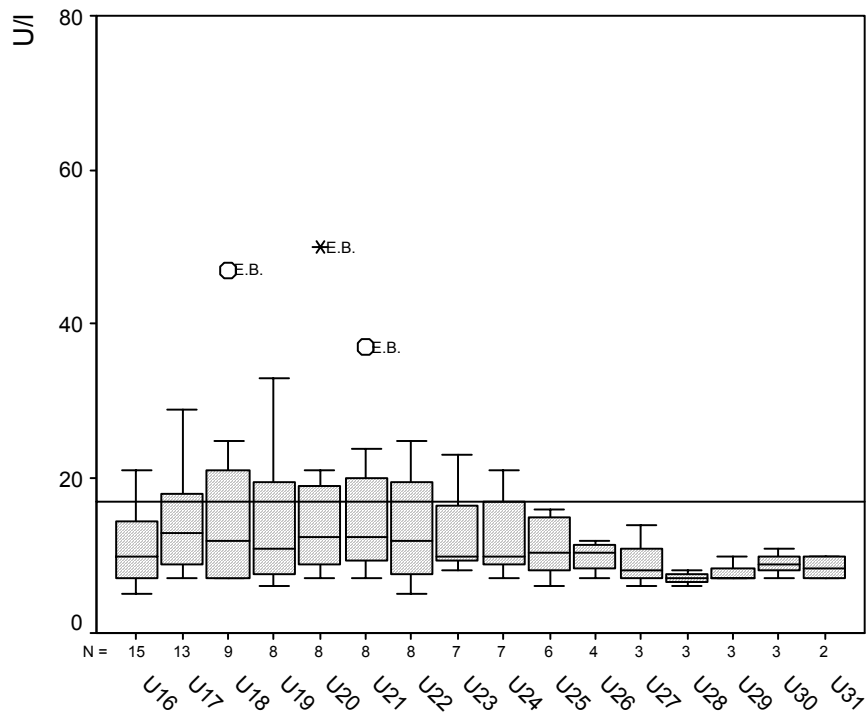


Abbildung 24c: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der GPT-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten bei Einnahme von 50mg Sulindac (U16-U31).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U16	15	5	21	11,33	5,34
U17	13	7	29	14,77	7,05
U18	9	7	47	17,22	13,12
U19	8	6	33	14,38	9,41
U20	8	7	50	17,25	14,07
U21	8	7	37	16,00	9,97
U22	8	5	25	13,50	7,23
U23	7	8	23	13,29	5,53
U24	7	7	21	12,86	5,49
U25	6	6	16	11,00	3,90
U26	4	7	12	10,00	2,16
U27	3	6	14	9,33	4,16
U28	3	6	8	7,00	1,00
U29	3	7	10	8,00	1,73
U30	3	7	11	9,00	2,00
U31	2	7	10	8,50	2,12

Tabelle 24c: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der GPT-Bestimmung im Serum in U/l bei Einnahme von 50mg Sulindac entsprechend der Abbildung 24c (U16-U31).

## Auswertung der Ergebnisse der LDH-Bestimmung bei 300mg

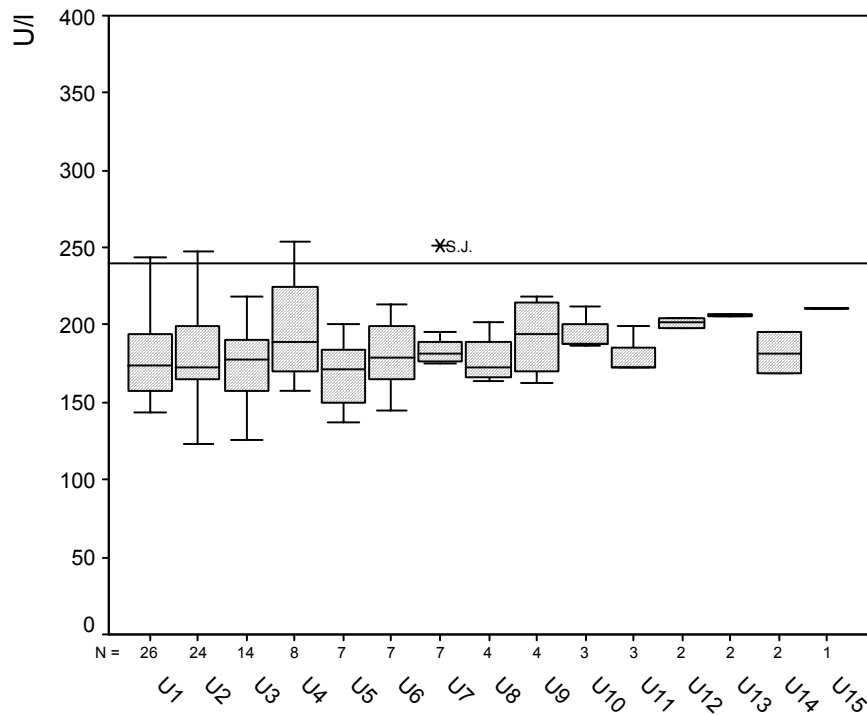


Abbildung 25a: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der LDH-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten bei Einnahme von 300mg Sulindac.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U1	26	144	244	178,00	25,61
U2	24	123	247	180,08	27,29
U3	14	126	218	175,79	27,15
U4	8	158	254	197,63	34,31
U5	7	137	200	167,86	23,58
U6	7	145	213	180,57	25,49
U7	7	175	251	191,29	27,17
U8	4	164	202	178,00	16,87
U9	4	163	218	192,25	26,47
U10	3	187	212	195,67	14,15
U11	3	173	199	181,67	15,01
U12	2	198	205	201,50	4,95
U13	2	206	207	206,50	,71
U14	2	169	195	182,00	18,38
U15	1	211	211	211,00	,

Tabelle 25a: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der LDH-Bestimmung im Serum in U/l bei Einnahme von 300mg Sulindac entsprechend der Abbildung 25a.

## Auswertung der Ergebnisse der LDH-Bestimmung bei 50mg

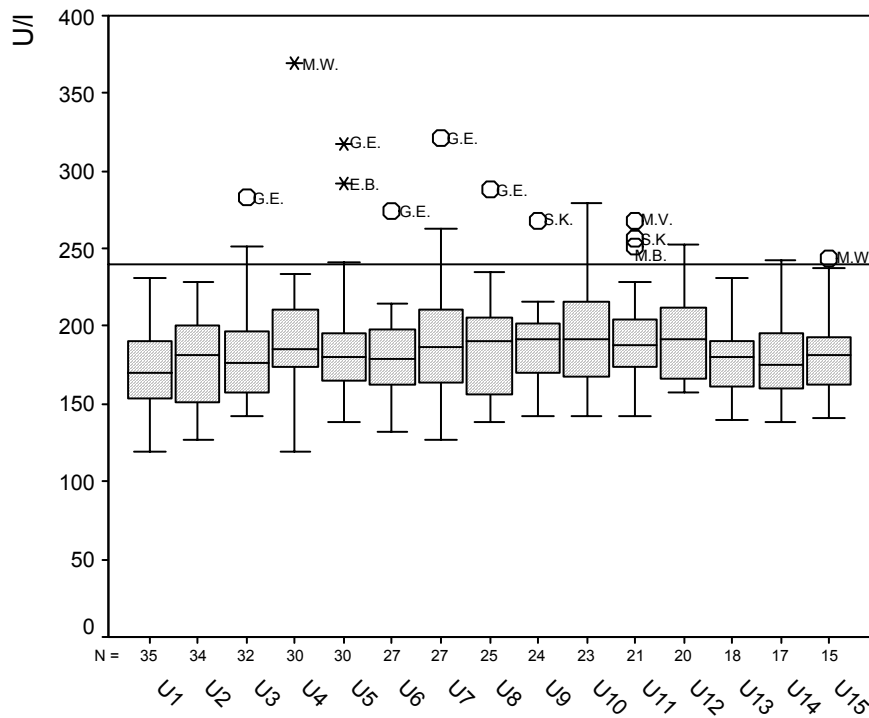


Abbildung 25b: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der LDH-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten bei Einnahme von 50mg Sulindac (U1-U15).  
 Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde beim Zeitpunkt U2 der Wert des Patienten M.W. (671 U/l) in dieser Abbildung zeichnerisch nicht berücksichtigt.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U1	35	119	231	173,23	28,32
U2	34	127	671	190,47	89,42
U3	32	142	283	180,78	30,89
U4	30	119	369	192,50	41,94
U5	30	139	318	189,33	39,62
U6	27	132	274	182,11	29,78
U7	27	127	321	190,26	43,48
U8	25	139	288	187,56	34,05
U9	24	142	268	187,33	27,20
U10	23	142	279	196,17	37,67
U11	21	142	268	195,19	33,04
U12	20	158	253	194,25	31,11
U13	18	140	231	181,11	24,71
U14	17	138	242	179,94	28,30
U15	15	141	244	184,80	30,63

Tabelle 25b: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der LDH-Bestimmung im Serum in U/l bei Einnahme von 50mg Sulindac entsprechend der Abbildung 25b (U1-U15).

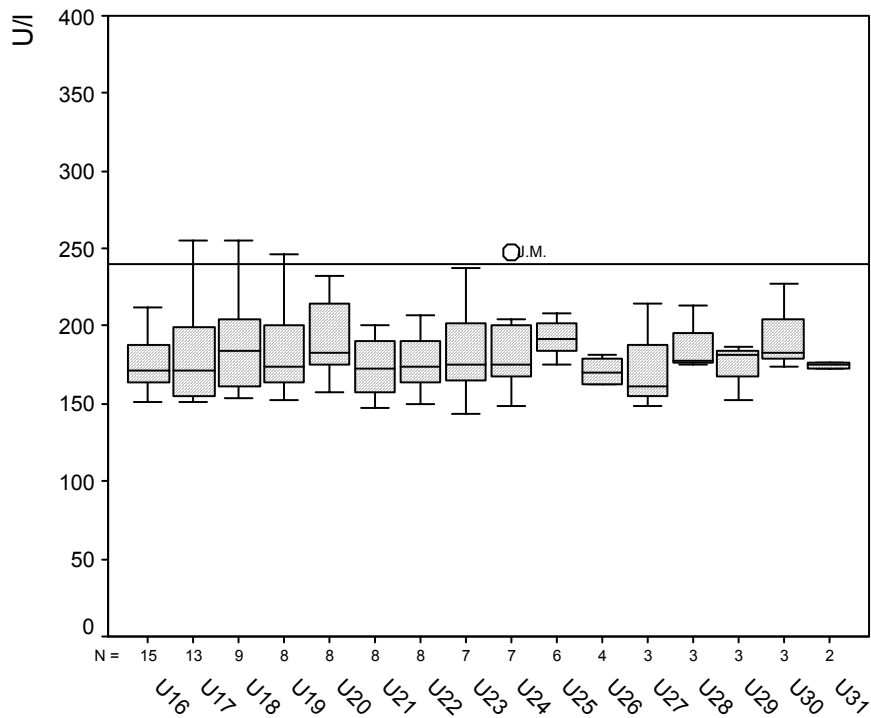


Abbildung 25c: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der LDH-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten bei Einnahme von 50mg Sulindac (U16-U31).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U16	15	151	212	175,93	18,54
U17	13	151	255	180,92	31,11
U18	9	154	255	191,89	33,04
U19	8	153	246	184,50	30,36
U20	8	157	232	191,63	25,85
U21	8	147	200	173,63	19,78
U22	8	150	207	176,75	19,20
U23	7	144	237	184,57	34,79
U24	7	149	248	186,86	32,79
U25	6	175	208	192,17	12,32
U26	4	162	181	170,75	10,18
U27	3	149	215	175,00	35,16
U28	3	175	213	188,67	21,13
U29	3	152	187	173,67	18,93
U30	3	174	227	194,67	28,36
U31	2	173	177	175,00	2,83

Tabelle 25c: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der LDH-Bestimmung im Serum in U/l bei Einnahme von 50mg Sulindac entsprechend der Abbildung 25c (U16-U31).

## Auswertung der Ergebnisse der AP-Bestimmung bei 300mg

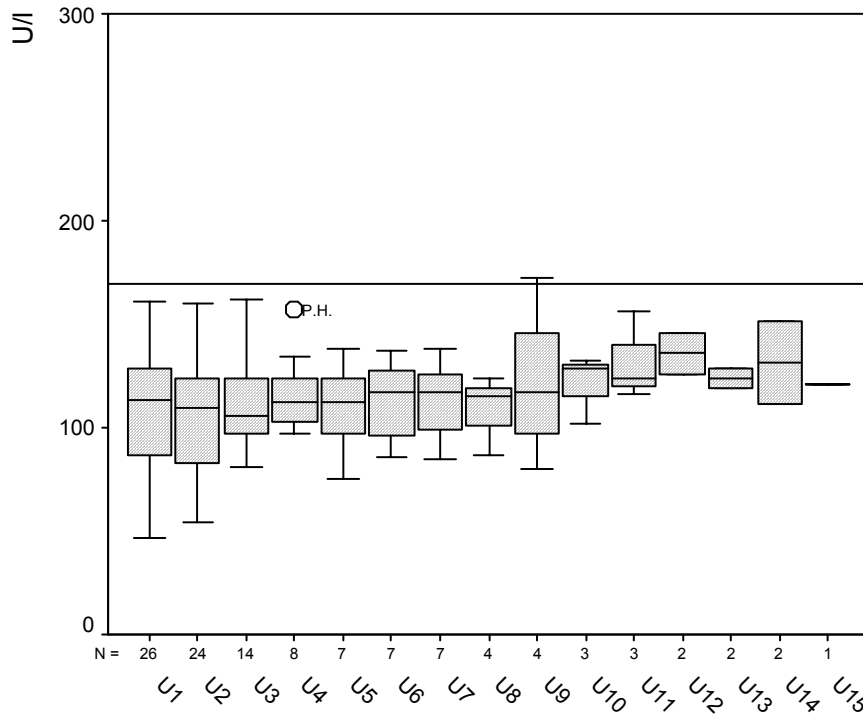


Abbildung 26a: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der AP-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten bei Einnahme von 300mg Sulindac.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U1	26	47	161	109,54	27,35
U2	24	54	160	106,96	27,71
U3	14	81	162	112,79	23,26
U4	8	97	157	116,25	20,11
U5	7	75	138	109,43	22,70
U6	7	86	137	112,57	20,60
U7	7	85	138	112,71	19,15
U8	4	87	124	110,25	16,07
U9	4	80	172	121,75	37,93
U10	3	102	132	121,00	16,52
U11	3	116	156	132,00	21,17
U12	2	126	146	136,00	14,14
U13	2	119	129	124,00	7,07
U14	2	111	151	131,00	28,28
U15	1	121	121	121,00	,

Tabelle 26a: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der AP-Bestimmung im Serum in U/l bei Einnahme von 300mg Sulindac entsprechend der Abbildung 26a.

## Auswertung der Ergebnisse der AP-Bestimmung bei 50mg

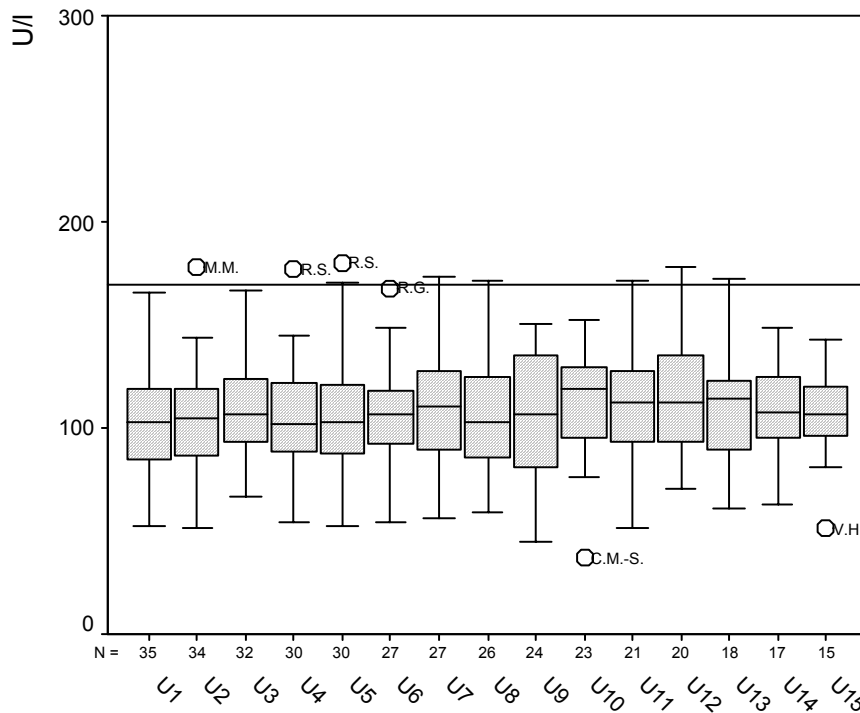


Abbildung 26b: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der AP-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten bei Einnahme von 50mg Sulindac (U1-U15).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U1	35	52	166	103,69	24,34
U2	34	51	178	103,94	24,06
U3	32	67	167	108,59	25,30
U4	30	54	177	108,10	26,00
U5	30	52	180	106,93	28,86
U6	27	54	168	107,00	25,92
U7	27	56	173	111,85	28,64
U8	26	59	171	107,50	27,66
U9	24	45	150	107,75	29,95
U10	23	37	152	112,30	27,88
U11	21	51	171	110,81	29,03
U12	20	70	178	116,50	28,84
U13	18	61	172	108,50	29,34
U14	17	63	149	109,18	23,87
U15	15	51	143	106,53	22,62

Tabelle 26b: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der AP-Bestimmung im Serum in U/I bei Einnahme von 50mg Sulindac entsprechend der Abbildung 26b (U1-U15).



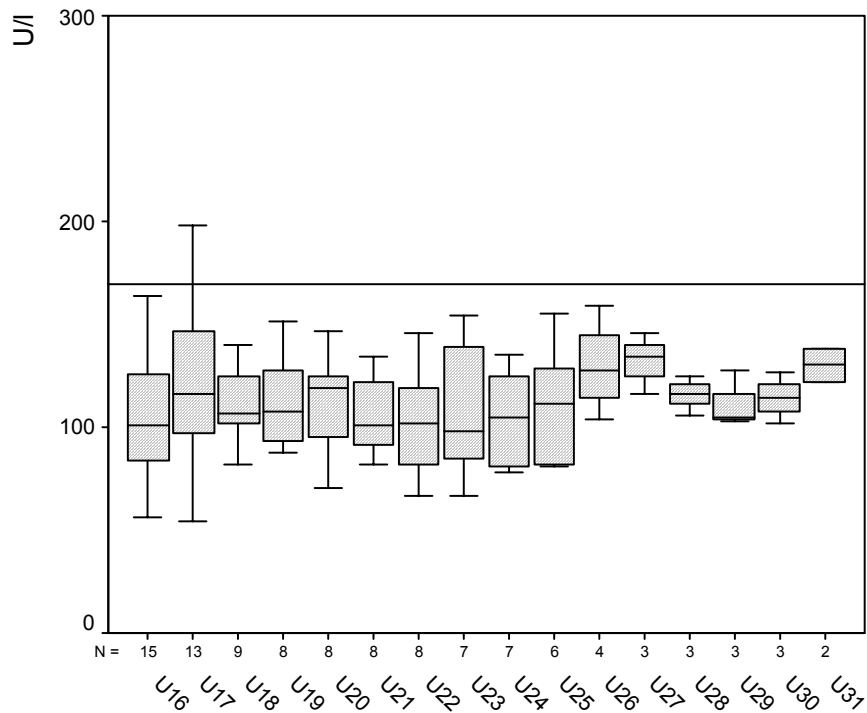


Abbildung 26c: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der AP-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten bei Einnahme von 50mg Sulindac (U16-U31).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U16	15	56	164	105,67	30,25
U17	13	54	198	117,62	38,65
U18	9	82	140	110,89	19,06
U19	8	88	151	112,13	22,41
U20	8	70	147	112,12	23,91
U21	8	82	134	105,38	18,84
U22	8	67	146	102,13	26,74
U23	7	67	154	109,57	34,58
U24	7	78	135	104,29	24,76
U25	6	81	155	111,50	28,85
U26	4	104	159	129,50	22,66
U27	3	116	146	132,00	15,10
U28	3	106	125	115,67	9,50
U29	3	103	128	112,00	13,89
U30	3	102	127	114,33	12,50
U31	2	122	138	130,00	11,31

Tabelle 26c: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der AP-Bestimmung im Serum in U/I bei Einnahme von 50mg Sulindac entsprechend der Abbildung 26c (U16-U31).

## Auswertung der Ergebnisse der $\gamma$ -GT-Bestimmung bei 300mg

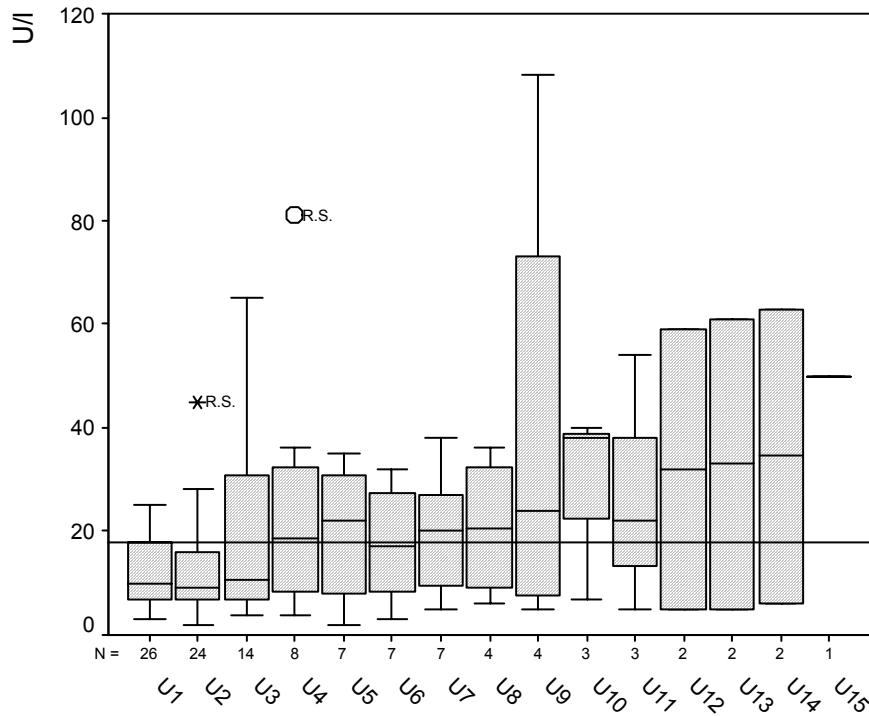


Abbildung 27a: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der  $\gamma$ -GT-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten bei Einnahme von 300mg Sulindac.  
Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde beim Zeitpunkt U3 der Wert des Patienten R.S. (176 U/l) in dieser Abbildung zeichnerisch nicht berücksichtigt.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U1	26	3	25	11,92	5,95
U2	24	2	45	12,79	9,58
U3	14	4	176	28,21	45,65
U4	8	4	81	25,50	25,42
U5	7	2	35	19,57	13,44
U6	7	3	32	17,71	11,54
U7	7	5	38	19,43	12,05
U8	4	6	36	20,75	14,08
U9	4	5	108	40,25	47,44
U10	3	7	40	28,33	18,50
U11	3	5	54	27,00	24,88
U12	2	5	59	32,00	38,18
U13	2	5	61	33,00	39,60
U14	2	6	63	34,50	40,31
U15	1	50	50	50,00	,

Tabelle 27a: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der  $\gamma$ -GT-Bestimmung im Serum in U/l bei Einnahme von 300mg Sulindac entsprechend der Abbildung 27a.

## Auswertung der Ergebnisse der $\gamma$ -GT-Bestimmung bei 50mg

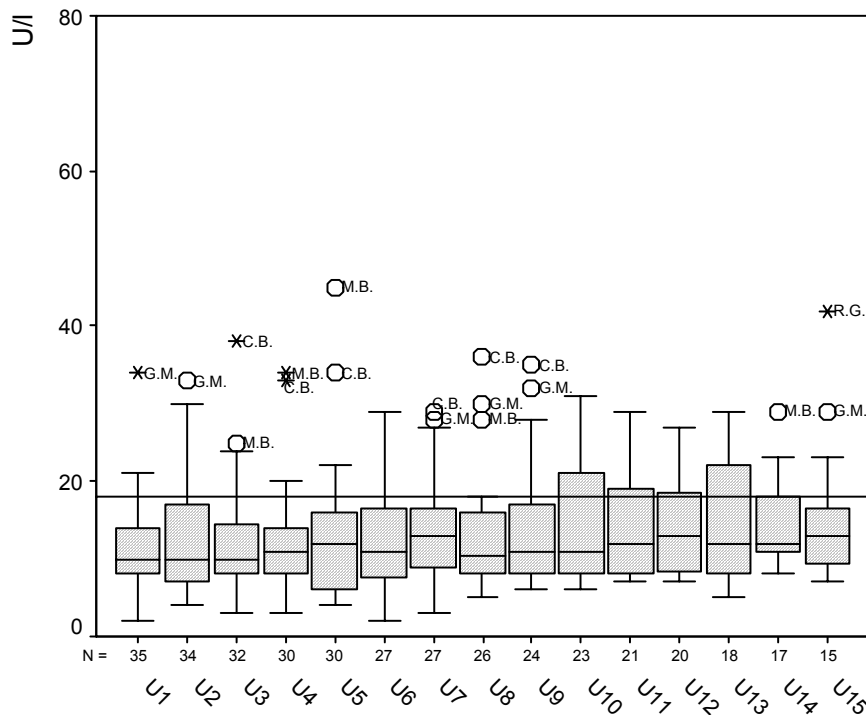


Abbildung 27b: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der  $\gamma$ -GT-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten bei Einnahme von 50mg Sulindac (U1-U15).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U1	35	2	34	11,43	6,33
U2	34	4	33	12,94	7,66
U3	32	3	38	12,69	7,21
U4	30	3	34	12,40	7,09
U5	30	4	45	12,97	8,99
U6	27	2	29	12,89	7,70
U7	27	3	29	13,30	7,09
U8	26	5	36	13,12	7,75
U9	24	6	35	14,00	8,03
U10	23	6	31	14,70	8,04
U11	21	7	29	14,38	7,70
U12	20	7	27	14,15	6,20
U13	18	5	29	13,94	7,09
U14	17	8	29	14,76	6,12
U15	15	7	42	15,73	9,39

Tabelle 27b: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der  $\gamma$ -GT-Bestimmung im Serum in U/l bei Einnahme von 50mg Sulindac entsprechend der Abbildung 27b (U1-U15).

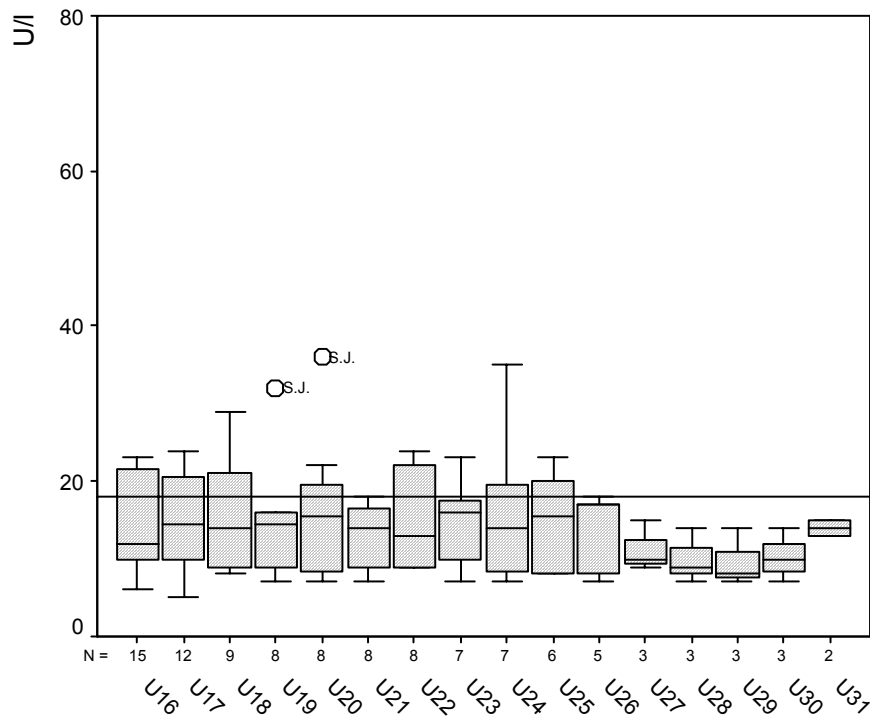


Abbildung 27c: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der  $\gamma$ -GT-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten bei Einnahme von 50mg Sulindac (U16-U31). Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde beim Zeitpunkt U16 der Wert des Patienten P.H. (153 U/l) in dieser Abbildung zeichnerisch nicht berücksichtigt.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U16	15	6	153	23,00	36,44
U17	12	5	24	14,75	6,17
U18	9	8	29	15,56	7,58
U19	8	7	32	14,75	7,81
U20	8	7	36	16,25	9,50
U21	8	7	18	13,00	4,24
U22	8	9	24	15,13	6,51
U23	7	7	23	14,43	5,68
U24	7	7	35	16,00	10,23
U25	6	8	23	15,00	6,32
U26	5	7	18	13,40	5,41
U27	3	9	15	11,33	3,21
U28	3	7	14	10,00	3,61
U29	3	7	14	9,67	3,79
U30	3	7	14	10,33	3,51
U31	2	13	15	14,00	1,41

Tabelle 27c: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der  $\gamma$ -GT-Bestimmung im Serum in U/l bei Einnahme von 50mg Sulindac entsprechend der Abbildung 27c (U16-U31).

## Auswertung der Ergebnisse der Kreatininbestimmung bei 300mg

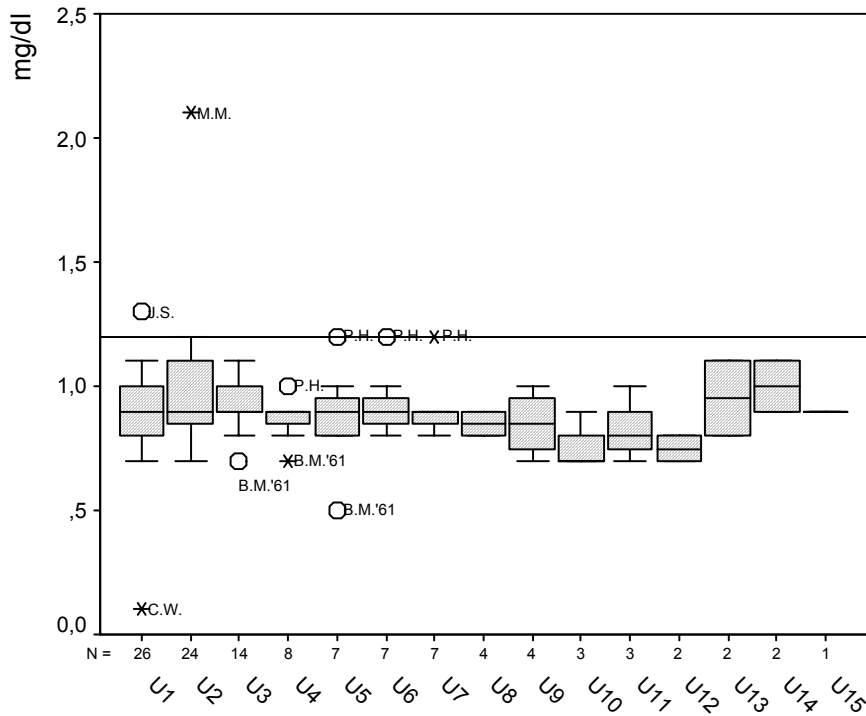


Abbildung 28a: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der Kreatininbestimmung im Serum der untersuchten Patienten bei Einnahme von 300mg Sulindac.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U1	26	,10	1,30	,88	,22
U2	24	,70	2,10	,98	,28
U3	14	,70	1,10	,92	,11
U4	8	,70	1,00	,88	,09
U5	7	,50	1,20	,87	,21
U6	7	,80	1,20	,93	,14
U7	7	,80	1,20	,91	,13
U8	4	,80	,90	,85	,06
U9	4	,70	1,00	,85	,13
U10	3	,70	,90	,77	,12
U11	3	,70	1,00	,83	,15
U12	2	,70	,80	,75	,07
U13	2	,80	1,10	,95	,21
U14	2	,90	1,10	1,00	,14
U15	1	,90	,90	,90	,

Tabelle 28a: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der Kreatininbestimmung im Serum in mg/dl bei Einnahme von 300mg Sulindac entsprechend der Abbildung 28a.

## Auswertung der Ergebnisse der Kreatininbestimmung bei 50mg

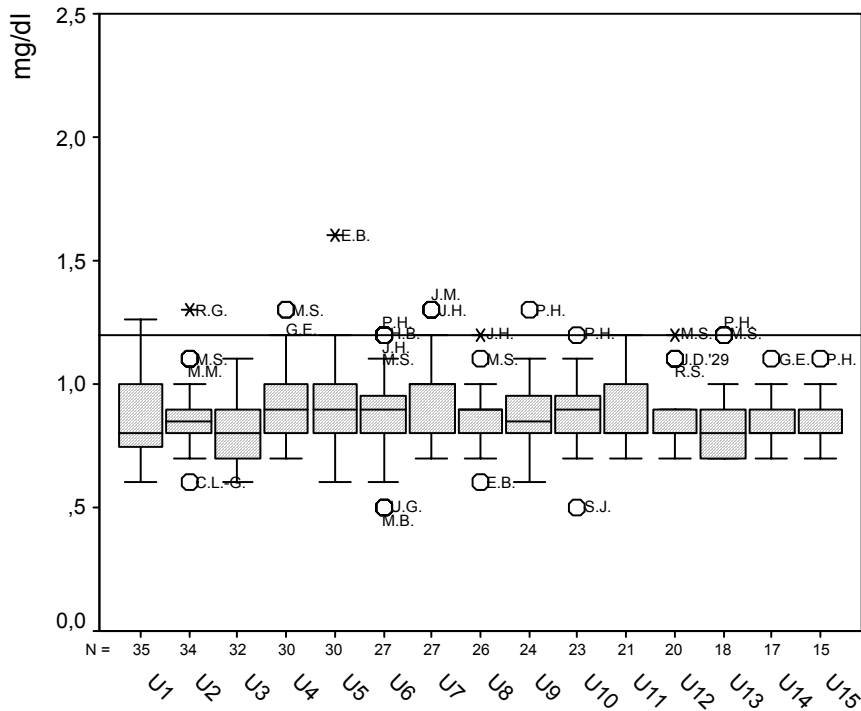


Abbildung 28b: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der Kreatininbestimmung im Serum der untersuchten Patienten bei Einnahme von 50mg Sulindac (U1-U15).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U1	35	,60	1,26	,87	,18
U2	34	,60	1,30	,86	,14
U3	32	,60	1,10	,84	,13
U4	30	,70	1,30	,94	,15
U5	30	,60	1,60	,91	,19
U6	27	,50	1,20	,89	,19
U7	27	,70	1,30	,95	,16
U8	26	,60	1,20	,88	,12
U9	24	,60	1,30	,88	,15
U10	23	,50	1,20	,88	,15
U11	21	,70	1,20	,89	,16
U12	20	,70	1,20	,87	,13
U13	18	,70	1,20	,85	,16
U14	17	,70	1,10	,85	,11
U15	15	,70	1,10	,84	,11

Tabelle 28b: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der Kreatininbestimmung im Serum in mg/dl bei Einnahme von 50mg Sulindac entsprechend der Abbildung 28b (U1-U15).

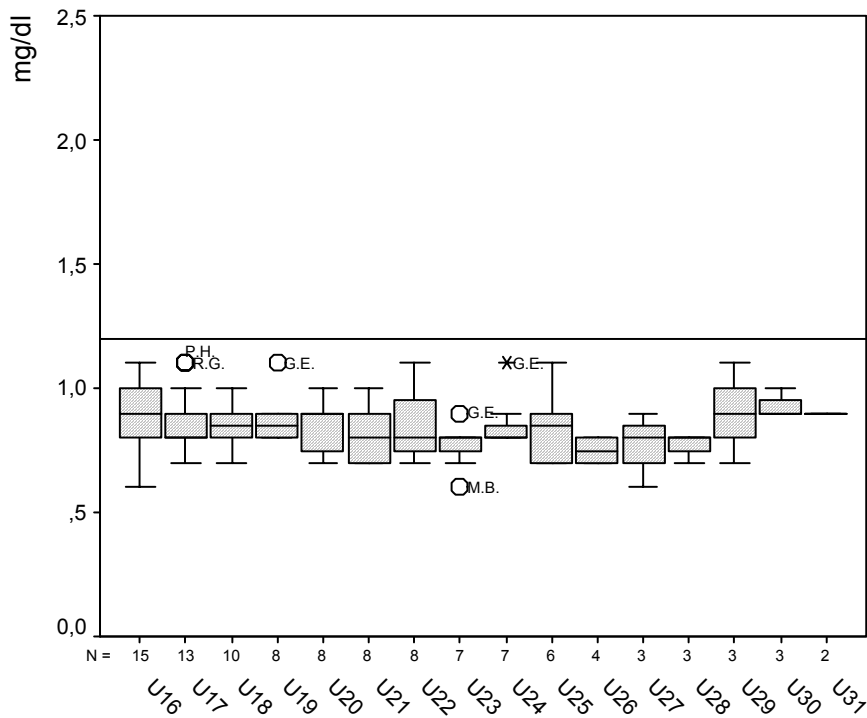


Abbildung 28c: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der Kreatininbestimmung im Serum der untersuchten Patienten bei Einnahme von 50mg Sulindac (U16-U31).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U16	15	,60	1,10	,89	,15
U17	13	,70	1,10	,87	,13
U18	10	,70	1,00	,86	,10
U19	8	,80	1,10	,88	,10
U20	8	,70	1,00	,85	,11
U21	8	,70	1,00	,81	,11
U22	8	,70	1,10	,85	,14
U23	7	,60	,90	,77	,10
U24	7	,80	1,10	,86	,11
U25	6	,70	1,10	,85	,15
U26	4	,70	,80	,75	,06
U27	3	,60	,90	,77	,15
U28	3	,70	,80	,77	,06
U29	3	,70	1,10	,90	,20
U30	3	,90	1,00	,93	,06
U31	2	,90	,90	,90	,00

Tabelle 28c: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der Kreatininbestimmung im Serum in mg/dl bei Einnahme von 50mg Sulindac entsprechend der Abbildung 28c (U16-U31).

## Auswertung der Ergebnisse der CEA-Bestimmung bei 300mg

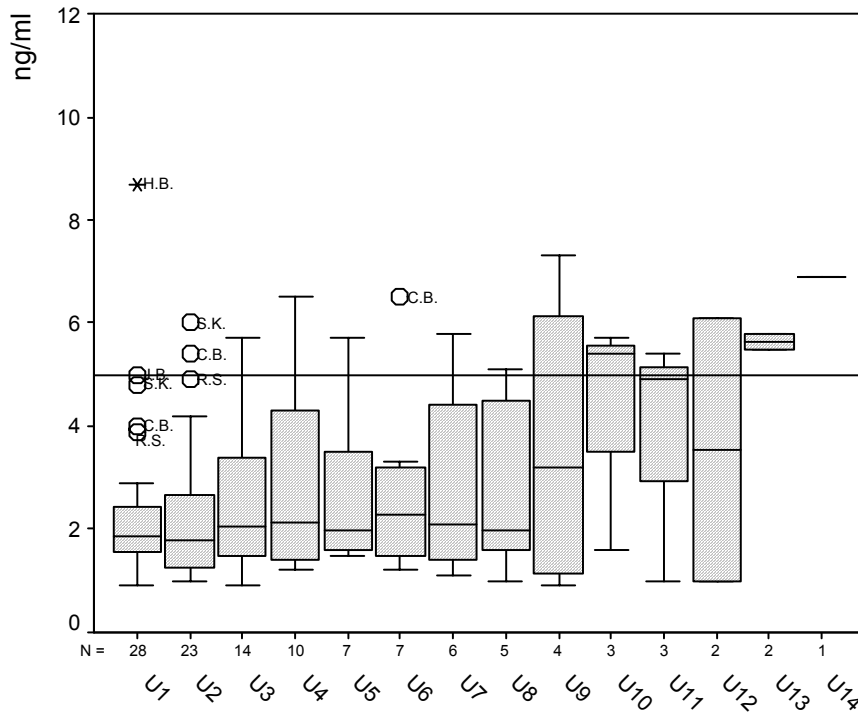


Abbildung 29a: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der CEA-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten bei Einnahme von 300mg Sulindac.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U1	28	,9	8,7	2,40	1,64
U2	23	1,0	6,0	2,32	1,45
U3	14	,9	5,7	2,59	1,57
U4	10	1,2	6,5	2,80	1,73
U5	7	1,5	5,7	2,77	1,56
U6	7	1,2	6,5	2,77	1,84
U7	6	1,1	5,8	2,82	1,87
U8	5	1,0	5,1	2,84	1,84
U9	4	,9	7,3	3,65	3,04
U10	3	1,6	5,7	4,23	2,29
U11	3	1,0	5,4	3,77	2,41
U12	2	1,0	6,1	3,55	3,61
U13	2	5,5	5,8	5,65	,21
U14	1	6,9	6,9	6,90	,

Tabelle 29a: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der CEA-Bestimmung im Serum in ng/ml bei Einnahme von 300mg Sulindac entsprechend der Abbildung 29a.



## Auswertung der Ergebnisse der CEA-Bestimmung bei 50mg

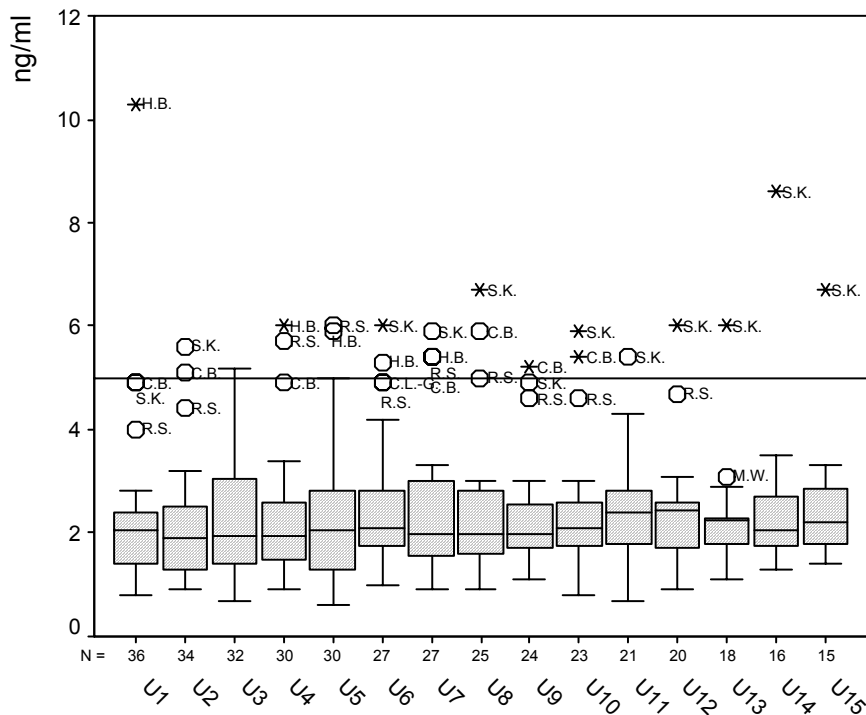


Abbildung 29b: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der CEA-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten bei Einnahme von 50mg Sulindac (U1-U15).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U1	36	,8	10,3	2,28	1,66
U2	34	,9	5,6	2,14	1,12
U3	32	,7	5,2	2,33	1,26
U4	30	,9	6,0	2,28	1,29
U5	30	,6	6,0	2,34	1,42
U6	27	1,0	6,0	2,50	1,37
U7	27	,9	5,9	2,53	1,43
U8	25	,9	6,7	2,46	1,43
U9	24	1,1	5,2	2,35	1,09
U10	23	,8	5,9	2,42	1,29
U11	21	,7	5,4	2,43	1,04
U12	20	,9	6,0	2,46	1,16
U13	18	1,1	6,0	2,34	1,05
U14	16	1,3	8,6	2,58	1,72
U15	15	1,4	6,7	2,52	1,28

Tabelle 29b: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der CEA-Bestimmung im Serum in ng/ml bei Einnahme von 50mg Sulindac entsprechend der Abbildung 29b (U1-U15).

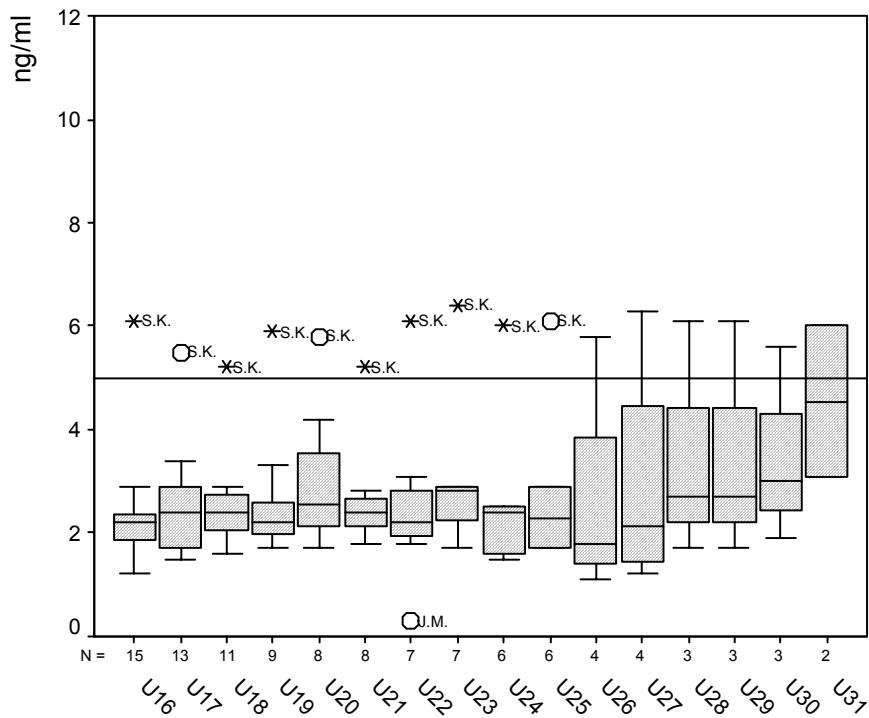


Abbildung 29c: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der CEA-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten bei Einnahme von 50mg Sulindac (U16-U31).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U16	15	1,2	6,1	2,36	1,13
U17	13	1,5	5,5	2,50	1,08
U18	11	1,6	5,2	2,60	,96
U19	9	1,7	5,9	2,70	1,28
U20	8	1,7	5,8	3,00	1,36
U21	8	1,8	5,2	2,68	1,07
U22	7	,3	6,1	2,59	1,77
U23	7	1,7	6,4	3,03	1,57
U24	6	1,5	6,0	2,73	1,66
U25	6	1,7	6,1	2,83	1,66
U26	4	1,1	5,8	2,63	2,14
U27	4	1,2	6,3	2,95	2,31
U28	3	1,7	6,1	3,50	2,31
U29	3	1,7	6,1	3,50	2,31
U30	3	1,9	5,6	3,50	1,90
U31	2	3,1	6,0	4,55	2,05

Tabelle 29c: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der CEA-Bestimmung im Serum in ng/ml bei Einnahme von 50mg Sulindac entsprechend der Abbildung 29c (U16-U31).

### Auswertung der Ergebnisse der CA 72-4-Bestimmung bei 300mg

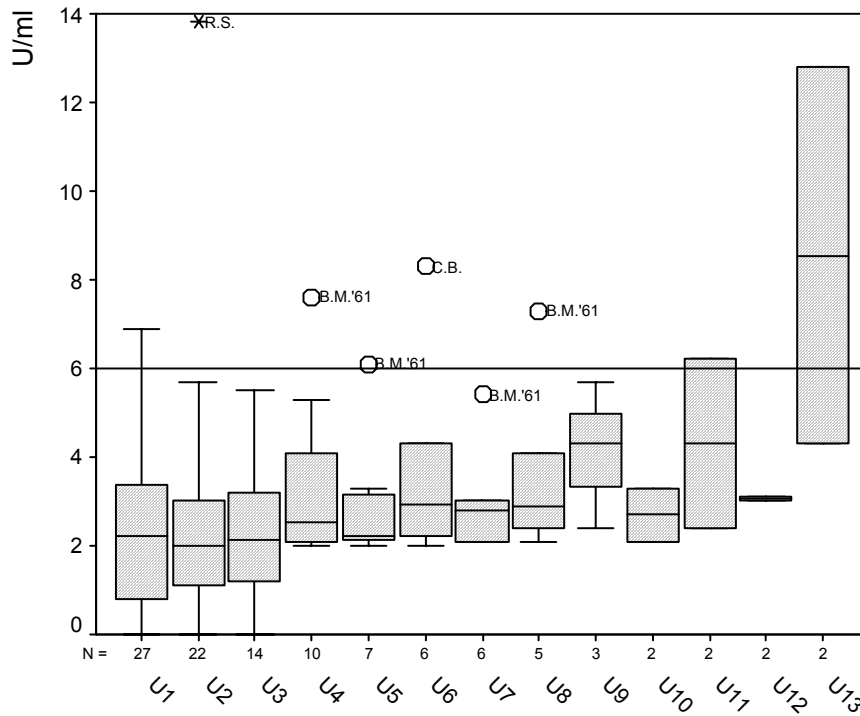


Abbildung 30a: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der CA 72-4-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten bei Einnahme von 300mg Sulindac.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U1	27	,0	6,9	2,45	1,97
U2	22	,0	13,8	2,46	2,91
U3	14	,0	5,5	2,44	1,76
U4	10	2,0	7,6	3,34	1,84
U5	7	2,0	6,1	2,99	1,46
U6	6	2,0	8,3	3,78	2,40
U7	6	2,1	5,4	3,03	1,22
U8	5	2,1	7,3	3,76	2,12
U9	3	2,4	5,7	4,13	1,66
U10	2	2,1	3,3	2,70	,85
U11	2	2,4	6,2	4,30	2,69
U12	2	3,0	3,1	3,05	,07
U13	2	4,3	12,8	8,55	6,01

Tabelle 30a: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der CA 72-4-Bestimmung im Serum in U/ml bei Einnahme von 300mg Sulindac entsprechend der Abbildung 30a.

## Auswertung der Ergebnisse der CA 72-4-Bestimmung bei 50mg

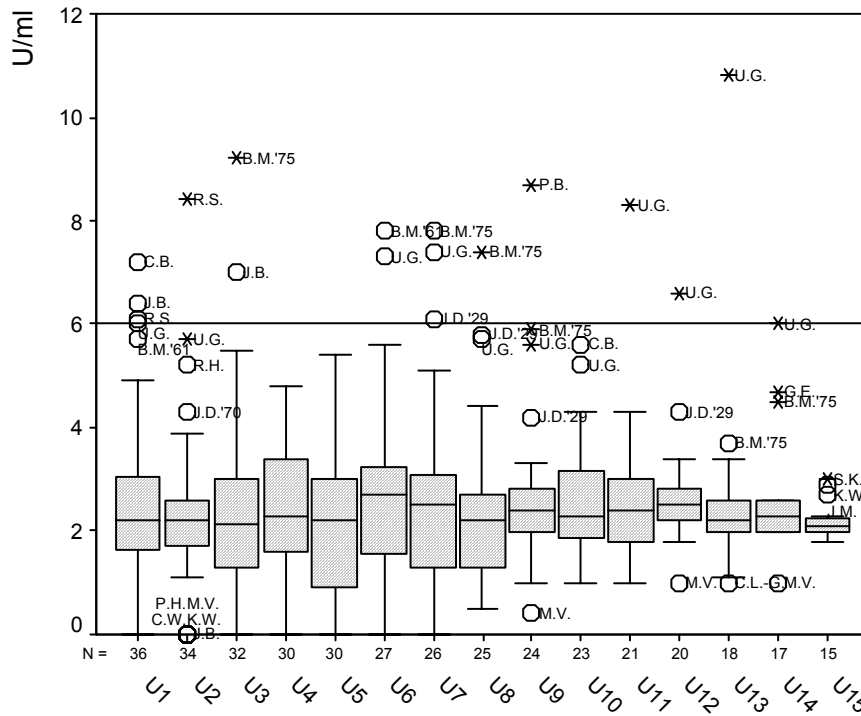


Abbildung 30b: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der CA 72-4-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten bei Einnahme von 50mg Sulindac (U1-U15).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U1	36	,0	7,2	2,52	1,86
U2	34	,0	8,4	2,37	1,71
U3	32	,0	9,2	2,48	1,95
U4	30	,0	4,8	2,46	1,35
U5	30	,0	5,4	2,16	1,50
U6	27	,0	7,8	2,70	1,90
U7	26	,0	7,8	2,76	2,04
U8	25	,5	7,4	2,56	1,77
U9	24	,4	8,7	2,75	1,80
U10	23	1,0	5,6	2,59	1,25
U11	21	1,0	8,3	2,70	1,60
U12	20	1,0	6,6	2,72	1,14
U13	18	1,0	10,8	2,76	2,11
U14	17	1,0	6,0	2,67	1,24
U15	15	1,8	3,0	2,22	,36

Tabelle 30b: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der CA 72-4-Bestimmung im Serum in U/ml bei Einnahme von 50mg Sulindac entsprechend der Abbildung 30b (U1-U15).

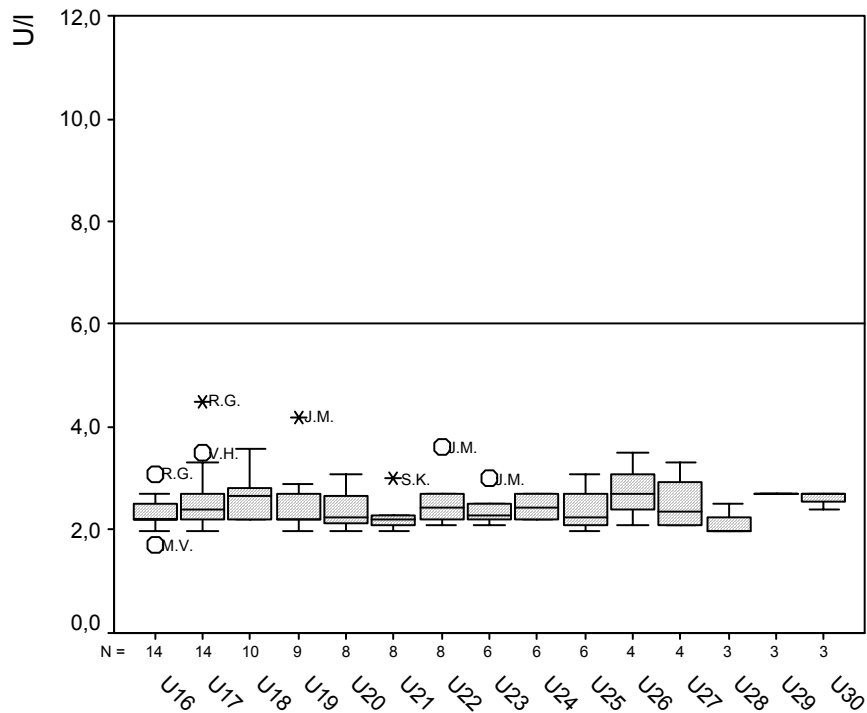


Abbildung 30c: Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse der CA 72-4-Bestimmung im Serum der untersuchten Patienten bei Einnahme von 50mg Sulindac (U16-U31).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
U16	14	1,7	3,1	2,31	,34
U17	14	2,0	4,5	2,66	,68
U18	10	2,2	3,6	2,64	,44
U19	9	2,0	4,2	2,51	,70
U20	8	2,0	3,1	2,40	,39
U21	8	2,0	3,0	2,28	,31
U22	8	2,1	3,6	2,55	,48
U23	6	2,1	3,0	2,40	,33
U24	6	2,2	2,7	2,45	,23
U25	6	2,0	3,1	2,40	,43
U26	4	2,1	3,5	2,75	,57
U27	4	2,1	3,3	2,53	,57
U28	3	2,0	2,5	2,17	,29
U29	3	2,7	2,7	2,70	,00
U30	3	2,4	2,7	2,60	,17

Tabelle 30c: Übersicht über die Mittelwerte, Maxima, Minima und Standardabweichungen (SD) der CA 72-4-Bestimmung im Serum in U/ml bei Einnahme von 50mg Sulindac entsprechend der Abbildung 30c (U16-U31).

Die hier erfolgte nach Sulindacdosiskategorien unterteilte Auswertung zeigt wie die Gesamtauswertung in 3.1. keine Anhaltspunkte für eine Trendentwicklung der Laborwerte.

Einzelne Abweichungen von den Normbereichen sind bereits in 3.1. zu erkennen und dort erklärt.

Es zeigen sich keine Unterschiede der Laborwerte, die auf die Menge des eingenommenen Sulindacs zurückzuführen wären.

## 4. Diskussion

Seit 1991 werden an der Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie der WWU Münster Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis nach Kolektomie adjuvant therapiert durch lokoregionale Applikation der nichtsteroidalen anti-inflammatorischen Substanz Sulindac. Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Frage nach unerwünschten Nebenwirkungen von Sulindac auf das hämatopoetische System, sowie auf die Leberfunktion und die ableitenden Gallenwege und wertet dazu die Ergebnisse der Laborkontrollen der mit dieser Substanz behandelten Patienten aus.

### 4.1. Diskussion der in dieser Arbeit ausgewerteten laborchemischen Ergebnisse im Vergleich mit in der Literatur beschriebenen bekannt gewordenen Nebenwirkungen von Sulindac

Seit 1976 gibt es Berichte über den antiproliferativen Effekt nichtsteroidaler anti-inflammatorischer Substanzen (NSAIDs) auf Zellen und Rezeptoren unterschiedlicher Organe (Hial 1976, 1977).

Schon lange ist allerdings auch bekannt, daß NSAIDs an Menschen und Tieren bei oraler Applikation Magenschleimhautschäden verursachen können (Robert 1975, Langman 1985). Sulindac wurde vor allem entwickelt, um besonders diese unerwünschte Nebenwirkung zu verringern (Sarett 1971, Shen 1977).

Die Behandlung von Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) mit Sulindac wird seit 1983 beschrieben, wobei Studie in Münster als erste die rektale Applikation durchführt (Waddell 1983, Gonzaga 1985, Charneau 1990, Labayle 1991, Rigau 1991, Mäkelä 1994, Winde 1993, 1995).

Die bekannteste Nebenwirkung nichtsteroidaler antiinflammatorischer Substanzen ist die gastroduodenale Toxizität mit Blutungen und Ulzera als Folgeerscheinungen. Das Ulkusrisiko bei Einnahme von Sulindac liegt ähnlich hoch wie bei anderen NSAIDs, verglichen mit dem natürlichen Risiko liegt es ungefähr um das Vierfache höher (Henry 1996).

Die Gründe sind vor allem in der Hemmung der Prostaglandinsynthese zu suchen. Diese sind nämlich in der Lage, die Produktion freier Radikale, die gastrale Sekretion und die

Neutrophilenadhärenz zu hemmen. Letztere wird bei verringerter Prostaglandinsynthese zusätzlich dadurch erhöht, daß die Arachidonsäure jetzt nicht mehr durch die Cyclooxygenase sondern durch die Lipoxygenase verstoffwechselt wird, was zu vermehrter Leukotrienbildung führt. Diese Faktoren bedingen eine größere Verletzungsanfälligkeit der Magenschleimhaut mit lokalen Ischämien und auch direkter Zellschädigung, was letztlich die ulzerogene Wirkung erklärt (Dammann 1999). Kauffman beschreibt für Aspirin zusätzlich einen von der Hemmung der Cyclooxygenase unabhängigen Effekt: Die Schleimhautbarriere wird geschädigt, woraus eine Veränderung der Potentialdifferenzen und ein verringerter ATP-Gehalt resultiert, was wiederum zu einer Zerstörung des Energiestoffwechsels und damit zum Tod der Zelle führt (Kauffman 1989).

Über die Toxizität der NSAIDs im oberen Gastrointestinaltrakt wird in vielen Studien berichtet, doch Ulzera und ihre Komplikationen können ebenso im Dün- und Dickdarm auftreten. Ihre Inzidenz ist wahrscheinlich viel höher als bisher angenommen, da sie seltener durch Symptome in Erscheinung treten (Bjorkman 1998). Anders als im oberen Magen-Darm-Trakt scheint aber der Grund hier weniger in der gehemmten Prostaglandinsynthese zu liegen, als in einer erhöhten Durchlässigkeit der Schleimhaut (Bjarnason 1993). Davies fand *in vitro* bei Kolonkarzinomzellen unter NSAIDs einen verringerten transepithelialen elektrischen Widerstand, der eine vergrößerte Permeabilität der Tight junctions zwischen den Enterozyten anzeigt (Davies 1995). Diese wiederum könnte als Eintrittspforte für Toxine, Bakterien und andere Stoffe aus dem Darmlumen dienen, was die erhöhte Rate an Entzündungen unter NSAID-Einnahme erklären würde (Davies 1995). Die Verschlimmerung oder Reaktivierung entzündlicher Darmerkrankungen allerdings scheint eher eine Folge der veränderten Arachidonsäuremetabolisierung zu Leukotrienen und anderen bei entzündlichen Darmerkrankungen vermehrt vorkommenden Mediatoren zu sein (Bjorkman 1998). Nach Applikation von NSAIDs wird außerdem die sogenannte "Diaphragma-like disease" beobachtet, die vor allem durch eine Fibrosierung der Submukosa charakterisiert ist (Monahan 1992). Pathogenetisch käme hier die bei der Abheilung der Ulzera und anderer Entzündungen stattfindende Umwandlung des Granulationsgewebes in kollagenes Bindegewebe in Frage, das dann zu Ringen geformt wird und so das genannte Krankheitsbild hervorruft (Davies 1995).



Das Risiko einer durch NSAIDs hervorgerufenen Leberschädigung ist zwar viel geringer als das für eine Erkrankung des oberen Magen-Darm-Trakts, in Anbetracht der großen Menge an NSAID-Konsumenten aber nicht außer Acht zu lassen. Bisher ist unklar, wie es zur unerwünschten Wirkung auf dieses Organ kommt, es gibt nur Erklärungsansätze. Die Hemmung der Prostaglandinsynthese scheint aber nicht beteiligt zu sein (Bjorkman 1998). Das klinische Bild reicht vom Cholestasesyndrom bis zur schweren Leberzellschädigung. Ersteres wird durch Beeinträchtigung der Gallesekretion hervorgerufen und resultiert hauptsächlich in einem Anstieg der Laborwerte für Alkalische Phosphatase und Bilirubin. Eine dominante Erhöhung der Aminotransferasen deutet auf eine Leberzellschädigung hin, die u.a. durch metabolische Hemmung, durch Sauerstoffradikale oder immunologische Mechanismen bedingt sein kann. Sulindac gehört zu der Gruppe von NSAIDs, die beide Arten von Schädigung hervorrufen kann (Bjorkman 1998). Während einige NSAIDs, wie Aspirin, in der Lage sind, direkt auf die Leberzelle toxisch einzuwirken, bewirken andere, wie auch Sulindac, eine ideosynkratische Reaktion, die wie eine Autoimmunreaktion durch Überempfindlichkeit hervorgerufen wird. Begleitet wird sie häufig von typischen Symptomen wie Fieber, Ausschlag und Eosinophilie. Es wird vermutet, daß die Glukuronisierung der NSAIDs der Ausgangspunkt der Reaktion ist. In dieser Form können sie mit bestimmten im Intrazellularraum oder in der Plasmamembran vorkommenden Proteinen immunologisch wirksame Verbindungen eingehen, die dann über verschiedene weitere Reaktionen zur Schädigung der Leberzelle führen (Bjorkman 1998). Laut einiger Studien hat Sulindac ein besonders hohes Risiko, lebertoxisch zu wirken, und zwar vor allem bedingt durch die ideosynkratische Reaktion. Tarazi berichtet von Zeichen der Überempfindlichkeit bei zwei Drittel der Patienten (Walker 1997, Rodriguez 1994, Tarazi 1993). Berichte über Hepatotoxizität bei Sulindac gibt es auch von Wood und Bodin (Wood 1985, Bodin 1985). Außerdem findet man in der Literatur Beispiele für Leberzellinsuffizienz (Gallanosa 1985), für Hepatitis (Daniele 1988, Klein 1983), cholestatischen Ikterus (Giroux 1982, McIndoe 1982) und für unter Sulindactherapie auftretende Pankreatitis (Sugerman 1989, Lerche 1987, Zygmunt 1986).

Aspirin ist dafür bekannt, ein weites Spektrum an Nierenschäden zu verursachen, einschließlich des nephrotischen Syndroms, interstitieller Nephritis, Tubulusnekrosen

und akuter Glomerulonephritis (Clive 1984, Carmichael 1985). Für Sulindac gibt es ebenfalls Berichte über das Auftreten eines akuten Nierenversagens (Horowitz 1988), eines nephrotischen Syndroms (Champion de Crespigny 1988, Pagniez 1988), einer reversiblen Niereninsuffizienz (Brater 1987) und einer interstitiellen Nephritis (Turner 1984).

An hämatologischen Nebenwirkungen können unter Sulindactherapie laut Literaturangaben auftreten: Agranulocytose (Romeril 1981, Morris 1981), Knochenmarksuppression (Sanz 1980), Leukopenie (Stambaugh 1980), immunhämolytische Anämie (Angeles 1994, Mintz 1986), aplastische Anämie (Andrews 1990, Bannett 1980) und Thrombozytopenie (Karachalios 1986, Stambaugh 1980).

In der vorliegenden Arbeit zeigen die Auswertungen der Laborkontrollen der mit Sulindac behandelten Patienten keine offensichtlichen Anzeichen der Beeinflussung. Abgesehen von einigen "Ausreißern" läßt sich bei keinem der ausgewerteten Laborwerte eine signifikante Trendentwicklung erkennen. Bei der Überwachung der Leberfunktion würden veränderte Werte für GOT, GPT und LDH auf eine Zellschädigung oder eine Störung der Membranfunktion hinweisen. Die Lebersyntheseleistung ist hier repräsentiert durch die Pseudocholinesterase, und eine Störung der Konjugation oder Exkretion würde sich beim Bilirubin, bei der AP und der  $\gamma$ -GT zeigen. Durch die Kontrolle des Serumkreatininspiegels kann mit der glomerulären Filtrationsrate zumindest grob ein Teil der Nierenfunktion überprüft werden. Ebenso zeigt das hämatopoetische System keine Beeinflussung durch die Sulindactherapie, wie durch die Messung von Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten, sowie durch das Differentialblutbild demonstriert wird.

Auch hinsichtlich der täglich eingenommenen Menge an Sulindac zeigen sich keine signifikanten Unterschiede der gemessenen Blutwerte.

Die oben erwähnten in der Literatur beschriebenen Interaktionen können also in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden. Die Gründe für diese Diskrepanz dürften wohl vor allem in der rektalen Applikationsart und in der niedrigen Dosierung der Substanz zu suchen sein.

Die zusätzlich durchgeführten Auswertungen der bei den Patienten gemessenen Werte der Tumormarker CEA und CA 72-4 zeigen ebenfalls keine signifikanten Trendentwicklungen. Bezüglich des Tumormarkers CEA kann man daraus schließen, daß er nicht dazu geeignet ist, bei der Beurteilung der Ausprägung der familiären adenomatösen Polyposis coli zu helfen, bzw. bei der Überwachung ihrer Therapie als Kontrollwert zu dienen. Im Gegensatz dazu fällt beim Tumormarker CA 72-4 auf, daß vor allem bei den Patienten erhöhte Werte festzustellen sind, bei denen eine besonders starke Ausprägung der FAP bekannt ist. Dies könnte im Zusammenhang mit einer möglichen Trennung des Patientenguts nach dem Schweregrad der Krankheit interessant sein, vor allem im Hinblick auf unterschiedliche Therapiekonzepte mit Sulindac.

#### **4.2. Chemoprävention durch Sulindac und andere nichtsteroidale antiinflammatorische Substanzen**

1991 fand man heraus, daß es zwei Isoenzyme der Cyclooxygenase gibt, COX-1 und COX-2. COX-1 ist in sehr vielen Organen und Geweben nachweisbar und hat vor allem Grundfunktionen zu erfüllen, wie z.B. den Schutz der Magenschleimhaut. COX-2 dagegen ist ein induzierbares Enzym, das nur bei Entzündungen und Gewebeschädigung nachweisbar wird (Lipsky 1999). Nachdem klar war, daß die erwünschten entzündungs- und schmerzhemmenden Wirkungen nichtsteroidaler antiinflammatorischer Substanzen vor allem auf die COX-2-Inhibition zurückzuführen sind und die unerwünschten Nebenwirkungen, allen voran die gastrointestinale Toxizität, durch Hemmung der COX-1 zustande kommen, versuchte man, spezielle NSAIDs mit bevorzugter COX-2-Inhibition zu entwickeln. Studien und Berichte über verschiedene NSAIDs belegen, daß die Größe des sogenannten COX-2-/COX-1-Quotienten, das Verhältnis der halbmaximalen Hemmkonzentrationen zueinander, korreliert mit dem Nebenwirkungsrisiko der Substanz, insbesondere hinsichtlich gastrointestinaler Ulzerationen und schwerer Blutungen. Die beiden derzeit vorliegenden bevorzugt die COX-2 hemmenden Substanzen Meloxicam und Celecoxib zeigen in Vergleichsstudien eine Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen im Plazebobereich (Dammann 1999). Zwar darf bei diesen positiven Ergebnissen nicht vergessen werden, daß nicht alle durch NSAIDs induzierten Nebenwirkungen allein auf eine COX-1-Hemmung

zurückzuführen sind, aber gerade im Bereich gastroduodенaler Läsionen bleibt die spezifische COX-2-Inhibition ein wesentliches Ziel für die Weiterentwicklung der Behandlung mit NSAIDs (Dammann 1999).

Weitere Strategien zur Reduktion unerwünschter Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt sind zum einen die Gabe von Substanzvorstufen, die nicht bereits im Magen-Darm-Bereich metabolisiert werden, wie z.B. das Ampiroxicam. Zum anderen gibt es die Möglichkeit, NSAIDs mit anderen Substanzgruppen zu kombinieren, die einen komplementären Wirkmechanismus ausweisen, sich aber nicht auf die gleiche Art und Weise schädigend auswirken. Außerdem kann man natürlich medikamentös primär oder sekundär präventiv eingreifen durch Applikation von z.B. Omeprazol oder Misoprostol (Kelloff 1996).

Bei der Untersuchung der Cyclooxygenase-2 hinsichtlich ihres Vorkommens und ihrer spezifischen Wirkmechanismen hat man bisher einige interessante Aspekte herausgefunden. Zunächst einmal spielt sie, wie bereits in 1.3.3. erwähnt, im Gastrointestinaltrakt nicht nur eine wichtige Rolle bei Abwehr-, Entzündungs- und Regenerationsmechanismen, sondern wird auch in Zusammenhang mit der Entwicklung von Adenomen, Karzinomen und Metastasen vermehrt exprimiert (Oshima 1996, DuBois 1996, Tsujii 1997).

Die Hemmung der COX-2 scheint ein wichtiger Faktor bei der Wirkung von Sulindac bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis zu sein (Giardiello 1998).

Erhöhte Raten von COX-2 mRNA und ihrem Protein finden sich weiterhin in Zellen vieler anderer Tumorgewebe, so zum Beispiel bei Lungenkrebs, Leberkrebs, Haut- oder Brustkrebs, sowie bei präneoplastischen Läsionen wie der aktinischen Keratose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Helicobacterinfektion (Marks 2000). Diese Beobachtungen zeigen die Behandelbarkeit auch dieser Tumoren mit NSAIDs oder neuen spezifischen COX-2-Hemmern und werden sicherlich zu neuen klinischen Studien führen, besonders mit Hochrisikopatienten.

Kürzlich wurde entdeckt, daß bei Aktivität der Cyclooxygenase-2 proteolytische Enzyme und angiogenetisch wirksame Faktoren entstehen, die eine wichtige Rolle spielen für die Invasion des Tumors in umliegende Gewebe und für die Metastasenbildung, was den Gedanken nahelegt, daß NSAIDs unter bestimmten

Bedingungen auch Wachstum und Streuung bereits fortgeschrittener Tumoren eindämmen könnten (Marks 2000).

In Versuchen an Ratten zeigte sich, daß die COX-2 in der Niere zum einen eine entscheidende Rolle bei deren Entwicklung spielt und zum anderen besonders in den Regionen der Niere exprimiert wird, die im Zusammenhang mit der Natrium- und Wasserretention, sowie der Reninsekretion wichtig sind (Zhang 1997, Harris 1994). Allerdings muß hierbei erwähnt werden, daß es bisher keine entsprechenden Daten für den Menschen gibt und daß außerdem eine mögliche Abhängigkeit der Reninsekretion von der COX-2-Expression im Widerspruch stehen würde mit Berichten über Blutdruckerhöhungen durch Sulindac oder andere NSAIDs (Pope 1993).

Auch im Gehirn scheint COX-2 eine Rolle zu spielen. Zumindest wird sie bei Ratten im Zusammenhang mit der Gedächtnisentwicklung und bei Reaktion auf Stimulation von außen vermehrt exprimiert (Lipsky 1999). Außerdem korreliert die Menge an COX-2 mit der Ablagerung von Alzheimer-Fibrillen, wobei die an deren Entstehung beteiligte Mikroglia beim zugrundeliegenden entzündlichen Prozeß ebenfalls vermehrt COX-2 exprimiert (Tocco 1997, Bauer 1997). Dazu passend gibt es einige Studien, die zeigen, daß NSAIDs nicht nur in der Lage sind, das Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit zu verlangsamen, sondern auch ihren Ausbruch zu verhindern (Lipsky 1999).

In Anbetracht dieser Entdeckungen dürfte die Entwicklung spezifischer COX-2-Inhibitoren zur Vorbeugung und Behandlung von Kolonkarzinomen und Alzheimer-Krankheit, vielleicht aber auch für weitere klinische Anwendungen, von großem Interesse sein.

Das Substrat Arachidonsäure wird nicht nur von der Cyclooxygenase umgesetzt, sondern kann auch mit Hilfe der Lipoxygenase (LOX) zu den verschiedenen Leukotrienen verstoffwechselt werden. Hierbei entstehen ebenfalls gentoxische Nebenprodukte, die in Versuchen Chromosomenschäden an epidermalen Zellen verursachen. Außerdem beobachtete man während der Karzinogenese in der Haut von Mäusen eine verstärkte LOX-Bildung, sowie ein vermehrtes Vorkommen verschiedener Isoenzyme in Biopsien von Prostatakrebsgewebe und kolorektalen malignen Tumorzellen. Nebenprodukte der Lipoxygenase-Reaktion wurden vermehrt gefunden in prämaligen epidermalen Zellen und sind in der Lage, direkt die Tumorzellinvasion zu fördern. Wie im Fall der Cyclooxygenase können auch Hemmstoffe der

Lipoxygenase die Karzinogenese unterdrücken. Alle diese Beobachtungen lassen vermuten, daß die Lipoxygenase ein mögliches Ziel der Chemoprävention darstellt (Marks 2000).

Während die Geschichte der nichtsteroidalen antiinflammatorischen Substanzen (NSAIDs) bis ins alte Ägypten zurückverfolgt werden kann, gibt es erst seit den 70er Jahren Berichte über ihren möglichen präventiven Einfluß auf bestimmte Krebserkrankungen.

Im Hinblick auf die dieser Arbeit zugrundeliegende Studie soll hier zunächst auf Berichte über Sulindac, danach auf NSAIDs im Allgemeinen eingegangen werden.

Wie bereits erwähnt, kann Sulindac bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) sowohl die Anzahl, als auch die Größe der Polypen signifikant reduzieren (Waddell 1989, Labayle 1991, Nugent 1993, Giardiello 1993). Allerdings bedeutet dies nicht in allen Fällen ein völlig eliminiertes Risiko, ein Kolonkarzinom zu entwickeln (Niv 1994, Lynch 1995). In einigen Studien wird auch von einer Rückbildung von Desmoiden unter Sulindac berichtet (Waddell 1991, Izes 1996). Der Einfluß auf sporadisch auftretende Polypen bei Nicht-FAP-Patienten läßt sich dagegen nicht signifikant belegen (Ladenheim 1995).

Bei Experimenten an Ratten und Mäusen zeigt sich, daß Sulindac nicht nur in der Lage ist, die sogenannten Herdanomalien der Kolonschleimhaut, die als erstes sichtbares Stadium der Tumorentwicklung angesehen werden, zu reduzieren, sondern auch Mikroadenome und bereits vorhandene Karzinome in ihrer Größe und Anzahl (Skinner 1991, Rao 1995). Dabei ist allerdings festzustellen, daß die Wirkung größer ist bei gleichzeitiger Gabe von Sulindac und dem jeweiligen Karzinogen, was dafür spricht, daß Sulindac eher einen präventiven Effekt besitzt (Moorghen 1988).

Ebenfalls von Experimenten an Tieren gibt es Berichte über die Beeinflussung der Tumorentwicklung im Bereich der Brustdrüse, der Harnblase und der Lunge (Thompson 1995, Rao 1996, Castonguay 1991).

Für Aspirin gibt es bei Tierexperimenten bezüglich der Kolonkarzinogenese ähnliche Ergebnisse wie für Sulindac, auch hier ist die Wirkung teilweise dosisabhängig und eher als präventiv einzustufen (Wargovich 1995, Craven 1992). Weiterhin gibt es Berichte

über einen chemopräventiven Effekt von Aspirin auf die Entwicklung von Leberzellkarzinomen bei Ratten, wobei ebenfalls die Dosis und der Zeitpunkt der Applikation eine Rolle spielen (Denda 1994, Endoh 1996). Auch für Aspirin gibt es Beispiele von Experimenten an Ratten, die darauf hinweisen, daß es unter Umständen in der Lage ist, das Risiko eines Harnblasenkarzinoms zu senken (Murasaki 1984, Klän 1993).

In vielen epidemiologischen Studien zeigt sich für Menschen, die regelmäßig Aspirin einnehmen, ein um 30-50% reduziertes Risiko an einer kolorektalen Neoplasie zu erkranken (Thun 1993, Suh 1993). Entscheidend ist dabei die regelmäßige und längerfristige Einnahme (Giovannucci 1995, Greenberg 1993). In der großangelegten "Physicians' Health"-Studie ließ sich dagegen keine Assoziation zwischen Aspiringebrauch und der Inzidenz kolorektaler Karzinome erkennen (Stürmer 1998).

Beim Vergleich der Autopsien von Menschen, die jahrelang gemischte Analgetika aus Aspirin, Phenacetin, Koffein und Kodein eingenommen hatten, mit denen einer Kontrollgruppe war die Prävalenz der malignen Tumoren in allen untersuchten anatomischen Regionen signifikant reduziert, abgesehen von der Prostata und dem Harntrakt (Bucher 1999). Auch in anderen Studien zeigte sich unter NSAID-Einnahme ein verringertes Risiko für Neoplasien der Speiseröhre, des Magens, der Lunge und der Brustdrüse (Thun 1993, Schreinemachers 1994), allerdings gibt es ebenso Berichte, die eine Assoziation zwischen NSAIDs und allen Tumoren außerhalb des Gastrointestinaltrakts ausschließen (Paganini-Hill 1989, Rosenberg 1991).

Es bleibt im Hinblick auf die unterschiedlichen Ergebnisse der epidemiologischen Studien zu erwähnen, daß bestimmte Faktoren wie Lebensgewohnheiten, Unregelmäßigkeiten in der Medikamenteneinnahme oder auch das durch gastrointestinale Nebenwirkungen bedingte mögliche frühere Erkennen der Neoplasien sicherlich einen gewissen Einfluß auf die Resultate haben. Aspirin und vielleicht auch einige andere NSAIDs besitzen aber auf jeden Fall zumindest bezüglich des kolorektalen Bereiches eine Schutzfunktion gegen maligne Entartungen, auch wenn es noch keine ausreichende Basis für einen gesicherten kausalen Zusammenhang gibt (Greenberg 1996).

### **4.3. Das kolorektale Karzinom: Möglichkeiten der Prävention**

Neben den NSAIDs gibt es noch viele andere Stoffe, die Hinweise darauf liefern, einen präventiven Effekt auf die Karzinomentwicklung im Dick- und Enddarm zu haben. Dabei reicht das Spektrum vom Fett- und Faseranteil der Nahrung über bestimmte Vitamine bis zu pharmakologischen Substanzen wie N-Azetylcystein oder Difluoromethylornithin. Natürlich ist es auch hier sehr schwierig einen eindeutigen kausalen Zusammenhang herzustellen. Bei epidemiologischen Studien läßt sich das Ergebnis meist kaum auf nur einen ursächlichen Faktor zurückführen, Tierexperimente lassen sich nicht direkt auf den Menschen übertragen, und bei Interventionsstudien ist es schwer, die benötigte Zeitdauer zu erreichen, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten.

Vor allem durch Vergleich der Erkrankungsraten in verschiedenen Regionen vermutete man schon früh einen positiven Einfluß von fettarmer und faserreicher Kost auf das Darmkrebsrisiko. Mögliche Erklärungen hierfür sind u.a. die Schädigung des Kolonepithels durch Gallensäuren und freie Fettsäuren, die Bildung von freien Radikalen durch Lipidperoxidation und die Veränderung der Bakterienflora, sowie aufgrund erhöhten Faseranteils die vermehrte Bindung von Gallensäuren, eine schnellere Darmpassage und ein erhöhtes Stuhlgewicht mit Verdünnung potentieller Karzinogene (Garay 1999). Auch wenn die Ergebnisse sowohl der epidemiologischen als auch der Interventionsstudien unterschiedlich sind (Potter 1993, Garland 1985, Trock 1990, Fuchs 1999), kann man doch weiterhin davon ausgehen, daß fettarme und faserreiche Kost einen gewissen Schutzfaktor darstellen.

Kalzium ist in der Lage, freie Gallen- und Fettsäuren zu binden. Außerdem spielt es eine Rolle bei der Zelldifferenzierung und -proliferation, sowie beim intra- und interzellulären Signalaustausch (Kelloff 1996). Dies läßt einen chemopräventiven Effekt für Kalzium vermuten, auch wenn bisherige klinische Studien eher dagegen sprechen (Bostick 1995, Hofstad 1995).

Für Vitamin D fehlen ebenfalls zur Zeit noch bestätigende klinische Daten, dabei lassen sich experimentell an Kolonkarzinomzellen spezifische Rezeptoren zeigen, über die das Vitamin in der Lage zu sein scheint, das Wachstum der Zelle zu hemmen (Langman 1998).



Der wichtigste Mechanismus beim Betacarotin ist seine Metabolisierung zum Vitamin A. Dieses kann als Retinoid präventiv wirken in der Promotionsphase der Karzinogenese, indem es die Proliferation hemmt und die Zelldifferenzierung fördert. Betacarotin gehört außerdem ebenso wie Vitamin C und E zu den antioxidativen Substanzen, die freie Radikale und andere reaktive Elemente unschädlich machen können (Kelloff 1996). Die Ergebnisse der Studien mit diesen Antioxidantien sind allerdings wenig überzeugend. Retinoide scheinen eher im Bereich der Lungenkrebsforschung eine Rolle zu spielen und können höchstens den wachstumshemmenden Effekt des Vitamin D verstärken (Langman 1998).

Folsäure kann Zellen vor der malignen Entartung bewahren, indem sie die Methylierung der DNA sichert. Passend dazu wurden erhöhte Kolonkarzinomraten bei Folsäuremangel durch z.B. Alkoholabusus beschrieben (Baron 1998). Auch andere epidemiologische Studien und mehrere Fall-Kontrollstudien zeigen eine Assoziation zwischen erhöhtem Folsäureanteil der Nahrung und verringertem Risiko für kolorektale Neoplasien (Kelloff 1996).

Hinweise auf einen chemopräventiven Effekt gibt es für viele weitere Substanzen, so zeigt Difluoromethylornithin eine Wirkung auf die Expression des Ras-Onkogens und auf die Zellproliferation, Oltipraz, ein synthetisches Dithiolthionin, kann u.a. die Menge an reaktiven Verbindungen in der Zelle reduzieren, Ursodeoxycholsäure verhindert die Bildung sekundärer Gallensäuren im Kolon, N-Azetylcystein ist bekannt für seine antioxidativen Fähigkeiten, und auch das Östrogen darf im Hinblick auf das sich mit dem Alter ändernde geschlechtsspezifische Erkrankungsrisiko nicht vergessen werden (Kelloff 1996, Langman 1998).

In den nächsten Jahren werden klinische Studien weitere Aufschlüsse über die Effektivität all dieser Substanzen bringen, so daß neue Therapien und Ernährungsempfehlungen entwickelt werden können.

## Literaturverzeichnis

**Aitken RJ, Elliot MS, Torrington M, Louw JH:** Twenty year experience with familial polyposis coli in Cape Town. *Br J Surg* 73:210-213; (1986)

**Alm T, Licznarski G:** The intestinal polyposis. *Clinics in Gastroenterology* 2:577-602; (1973)

**Andrews R, Russel N:** Aplastic anaemia associated with a non-steroidal anti-inflammatory drug: relapse after exposure to another such drug. *BMJ* 301:38; (1990)

**Angeles ML, Reid ME, Yacob UA, Cash KL, Fetten JV:** Sulindac-induced immune hemolytic anemia. *Transfusion* 34(3):255-258; (1994)

**Baeg G-H, Matsumine A, Kuroda T, Bhattacharjee RN, Miyashiro I, Toyoshima K, Akiyama T:** The tumour suppressor gene product APC blocks cell cycle progression from G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> to S phase. *EMBO J* 14(22):5618-5625; (1995)

**Bannett L, Schlossmann R, Rosenthal J, Balzora JD, Bennet AJ, Rosner F:** Aplastic anemia and sulindac. *Ann Intern Med* 92:874; (1980)

**Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Mandel JS, Mott LA, Greenberg ER:** Folate intake, alcohol consumption, cigarette smoking and risk of colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst* 90:57-62; (1998)

**Bauer MKA, Lieb K, Schulze-Osthoff K, Berger M, Gebicke-Haerter PJ, Bauer J, Fiebich BL:** Expression and regulation of cyclooxygenase-2 in rat microglia. *Eur J Biochem* 243:726-731; (1997)

**Bjarnason I, Zanelli G, Prouse P, Smethurst P, Smith T, Levi S, Gumpel MJ, Levi AJ:** Blood and protein loss via small-intestinal inflammation induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* ii:711-714; (1987)

**Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russell AS:** Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 104:1832-1847; (1993)

**Bjorkman D:** Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated toxicity of the liver, lower gastrointestinal tract, and esophagus. *Am J Med* 105(5A):17S-21S; (1998)

**Bodin F, Habibi B, Legendre C, Schaeffer-Plumet J, Riaffin P, Darmis F:** L'hepatotoxicité du sulindac. Une nouvelle observation. *Gastroenterol Clin Biol* 9:546-547; (1985)

**Bostick RM, Fosdick L, Wood JR, Grambsch P, Grandits GA, Lillemoe TJ, Louis TA, Potter JD :** Calcium and colorectal epithelial cell proliferation in sporadic

adenoma patients; A randomized, double blinded, placebo-controlled clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 87:1307-1315; (1995)

**Brater DC, Anderson S, Baird B, Campbell WB:** Effects of ibuprofen, naproxen and sulindac on prostaglandins in men. *Kidney Int* 27:66-73; (1985)

**Brater DC, Anderson SA, Brown-Cartwright D:** Reversible acute decrease in renal function by NSAIDs in cirrhosis. *Am J Med* 294:168-174; (1987)

**Bucher C, Jordan P, Nickleit V, Torhorst J, Mihatsch MJ:** Relative risk of malignant tumors in analgesic abusers: Effects of long-term intake of aspirin. *Clinical Nephrology* 51(2):67-72; (1999)

**Budavari S** (ed.) in: *The Merck Index*, Rahway NJ, Merck & Co., (1989), p. 8964

**Bülow S, Holm NV, Sondergaard JO, Witt IN, Larsen E, Tetens G:** Mandibular osteomas in familial polyposis coli. *Dis Colon Rectum* 27:105-108; (1984b)

**Burt RW, Petersen GM:** Familial colorectal cancer: Diagnosis and management. In: *Prevention and early detection of colorectal cancer*, Young GP, Rozen P, Levin B (eds.) London Philadelphia Toronto Sydney Tokyo, WB Saunders Company Ltd, (1996), pp. 171-194

**Bussey HJR:** *Familial polyposis coli. Family studies, histopathology, differential diagnosis and results of treatment*, Baltimore, Maryland & London, U.K., John Hopkins University Press; (1975)

**Carmichael J, Shankel SW:** Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandins and renal function. *Am J Med* 78:992-1000; (1985)

**Castonguay A, Pepin P, Stoner GD:** Lung tumorigenicity of NNK given orally to A/J mice: Ist application to chemopreventive efficacy studies. *Exp Lung Res* 17:485-499; (1991)

**Champion de Crespigny PJ:** Renal failure and nephrotic syndrome associated with sulindac. *Clin Nephrol* 30:52-55; (1988)

**Chan TA, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW:** Mechanisms underlying nonsteroidal antiinflammatory drug-mediated apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:681-686; (1998)

**Charneau J, D'Aubigny N, Burtin P, Person B, Boyer J:** Rectal micropolyps after total colectomy for familial polyposis: Efficacy of sulindac. *Gastroenterol clin biol* 14:153-157; (1990)

**Clive DM, Stoff JS:** Renal syndromes associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *New Engl J Med* 310:563-572; (1984)

- Cockayne EA:** Heredity in relation to cancer. *Cancer Rev* 2:337-347; (1927)
- Craven PA, DeRubertis FR:** Effect of aspirin on 1,2-dimethylhydrazine-induced colonic carcinogenesis. *Carcinogenesis* 13:541-546; (1992)
- Cripps WH:** Two cases of disseminated polyps of the rectum. *Trans Pathol Soc London* 33:165-168; (1882)
- Dammann H-G:** Die bevorzugte COX-2-Hemmung: ihre klinische Relevanz für die gastrointestinale NSAR-Toxizität. *Z Gastroenterol* 37:45-58; (1999)
- Daniele B, Pignata S, D'Agostino L, Vecchione R, Mazzacca G:** Sulindac-induced severe hepatitis. *Am J Gastroenterol* 83:1429-1431; (1988)
- Davies NM:** Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the large intestine. *Dis Colon Rectum* 38:1311-1321; (1995)
- Denda A, Tang Q, Endoh T, Tsujiuchi T, Horiguchi K, Noguchi O, Mizumoto Y, Nakae D, Konishi Y:** Prevention by acetylsalicylic acid of liver cirrhosis and carcinogenesis as well as generations of 8-hydroxydeoxyguanosine and thiobarbituric acid-reactive substances caused by a choline-deficient, L-amino acid-defined diet in rats. *Carcinogenesis* 15:1279-1283; (1994)
- Devic A, Bussey HFR:** Un cas de polypose adenomateuse généralisée a tout de l'intestin. *Arch Mal App Digest* 6:278-289; (1912)
- DuBois RN, Bishop PR, Graves-Deal R, Coffey RJ:** Transforming growth factor  $\alpha$  regulation of the two zinc finger-containing immediate early response genes in intestine. *Cell Growth Differentiation* 6:523-529; (1995)
- DuBois RN, Radhika A, Reddy BS, Entingh AJ:** Increased cyclooxygenase-2 levels in carcinogen-induced rat colonic tumors. *Gastroenterology* 110:1259-1262; (1996a)
- DuBois RN, Shao JY, Tsujii M, Sheng H, Beauchamp RD:** G<sub>1</sub> delay in cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase-2. *Cancer Res* 56:733-737; (1996b)
- Duggan DE, Hare LE, Ditzler CA, Lei BW, Kwan KC:** The disposition of sulindac. *Clin Pharmacol Ther* 21:326-335; (1977a)
- Duggan DE, Hooke KF, Hwang SS:** Kinetics of the tissue distribution of sulindac and metabolites. Relevance to sites and rates of bioactivation. *Drug Metab Dispos* 8:241-246; (1980)
- Endoh T, Tang Q, Denda A, Noguchi O, Kobayashi E, Tamura K, Horiguchi K, Ogasawara H, Tsujiuchi T, Nakae D, Sugimura M, Konishi Y:** Inhibition by acetylsalicylic acid, a cyclo-oxygenase inhibitor, and p-bromophenacylbromide, a

phospholipase A2 inhibitor, of both cirrhosis and enzyme-altered nodules caused by a choline-deficient, L-amino acid-defined diet in rats. *Carcinogenesis* 17:467-475; (1996)

**Fearon ER, Dang CV:** Cancer genetics: Tumor suppressor meets oncogene. *Current Biology* 9:R62-R65; (1999)

**Forrester K, Almoguera C, Han K, Grizzle WE, Perucho M:** Detection of high incidence of K-ras oncogenes during human colon tumorigenesis. *Nature* 327:298-303; (1987)

**Fries JF, Williams CA Bloch DA Michel BA:** Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: Incidence and risk factor models. *Am J Med* 91(3):213-222; (1991)

**Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Willett WC:** Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med* 340:169-176; (1999)

**Gallanosa AG, Spyker DA:** Sulindac hepatotoxicity: A case report and review. *J Toxicol Clin Toxicol* 23:205-238; (1985)

**Garay CA, Engstrom PF:** Chemoprevention of colorectal cancer: Dietary and pharmacologic approaches. *Oncology* 13(1):89-97; (1999)

**Garcia Rodriguez LA, Williams R, Derby LE, Dean AD, Jick H:** Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med* 154:311-316; (1994)

**Gardner EJ, Stephens FE:** Cancer in the lower digestive tract in one family group. *Am J Hum Genet* 2:41-48; (1950)

**Gardner EJ:** Hereditary pattern for multiple osteomas in a family group. *Am J Hum Genet* 4:31-36; (1952)

**Gardner EJ, Richards RC:** Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis. *Am J Hum Genet* 5:137-147; (1953)

**Garland C, Shekelle Re, Barret-Connor E, Criqui MH, Rossof AH, Paul O:** Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: A 19-year prospective study in men. *Lancet* 1:307-309; (1985)

**Gayther SA, Wells D, SenGupta SB, Chapman P, Neale K, Tsioupra K, Delhanty JDA:** Regionally clustered APC mutations are associated with a severe phenotype and occur at a high frequency in new mutation cases of adenomatous polyposis coli. *Hum Mol Genet* 3(1):53-56; (1994)

**Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ Piantadosi S, Hyland LM Celano P, Booker SV, Robinson CR Offerhaus GJA:** Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 328:1313-6; (1993)

**Giardiello FM, Spannhake EW, DuBois RN, Hyland LM, Robinson CR, Hubbard WC, Hamilton SR, Yang VW:** Prostaglandin levels in human colorectal mucosa: Effects of sulindac in patients with familial adenomatous polyposis. *Digestive Diseases and Sciences* 43(2):311-316; (1998)

**Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC Speizer FE:** Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *New Engl J Med* 333(10):609-614; (1995)

**Giroux Y, Moreau M, Kass TG:** Cholestatic jaundice caused by sulindac. *Can J Surg* 25:334-335; (1982)

**Gonzaga RAF, Lima FR, Carneiro S, Maciel J, Aramante M:** Sulindac treatment for familial polyposis coli (Letter to the Editor). *Lancet* 1(8431):751; (1985)

**Goodman AJ, Dundas SA, Scholefield JH, Johnson BF:** Gastric carcinoma and familial adenomatous polyposis (FAP). *Int J Colorect Dis* 3:201-203; (1988)

**Greenberg ER, Baron JA, Freeman DH Jr, Mandel JS, Haile R:** Reduced risk of large-bowel adenomas among aspirin users. The Polyp Prevention Study Group. *J Natl Cancer Inst* 85:912-916; (1993)

**Greenberg ER, Baron JA:** Aspirin and other nonsteroid anti-inflammatory drugs as cancer-preventive agents. In: *Principles of Chemoprevention*, Stewart BW, McGregor D, Kleihues P (eds.) IARC Scientific Publications No.139, International Agency for Research on Cancer, Lyon, (1996), pp. 91-98

**Griffin MR, Piper JM, Dougherty JR, Snowden W, Ray WA:** Non-steroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med* 114:257-263; (1991)

**Gurwitz JH, Avorn J, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H:** Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *J Am Med Assoc* 272:781-786; (1994)

**Handford H:** Disseminated polypi of the large intestine becoming malignant: strictures (malignant adenoma) of the rectum and of the splenic flexure of the colon; secondary growths in the liver. *Trans Pathol Soc London* 41:133-137; (1890)

**Hanif R, Pittas A, Feng Y, Koutsos M, Shiff S, Staiano-Coico L, Rigas B:** NSAIDs inhibit the growth of colon cancer cell lines by a prostaglandin independent pathway. *Gastroenterology* 108:A478; (1995)

**Hanif R, Pittas A, Feng Y, Koutsos MI, Qiao L, Staiano-Coico L, Shiff S, Rigas B:** Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on proliferation and on induction of apoptosis in colon cancer cells by a prostaglandin-independent pathway. *Biochem Pharmacol* 52:237-245; (1996)

**Harris RC, McKenna JA, Akai Y, Jacobson HR, DuBois RN, Breyer MD:** Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. *J Clin Invest* 94:2504-2510; (1994)

**Heffernon EW, Metcalf O, Schwarz HJ,jr.:** Polyposis of the small and large bowel with carcinoma in a villous polyp of the jejunum: report of a case. *Gastroenterology* 42:60-62; (1962)

**Heller SR, Fellow IW, Ogilvie AL:** Non-steroidal anti-inflammatory drugs and benign oesophageal stricture. *Br Med J* 285:167-168; (1982)

**Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, Savage R, Logan R, Moride Y, Hawkey C, Hill SL, Fries JT:** Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Results of a collaborative meta-analysis. *Br Med J* 312:1563-1566; (1996)

**Herrera L, Kakati S, Gibas L, Pietrzak E, Sandberg AA:** Brief Clinical Report: Gardner Syndrome in a man with an interstitial deletion of 5q. *Am J Med Genet* 25:473-476; (1986)

**Herrmann C, Block C, Geisen C, Haas K, Weber C, Winde G, Möröy T Müller O:** Sulindac sulfide inhibits Ras signaling. *Oncogene* 17:1769-1776; (1998)

**Herschman HR:** Primary response genes induced by growth factors and tumor promoters. *Ann Rev Biochem* 60:281-319; (1991)

**Heuschen UA, Heuschen G, Herfarth C:** Der ileoanale Pouch als Rectumersatz. *Chirurg* 70:530-542; (1999)

**Hial V, Horakova Z, Shaff RE, Beaven MA:** Alteration of tumor growth by aspirin and indomethacin: Studies with two transplantable tumors in mouse. *Eur J Pharmac* 37:367-376; (1976)

**Hial V, De Mello MCF, Horakova Z, Beaven MA:** Antiproliferative activity of anti-inflammatory drugs in two mammalian cell culture lines. *J Pharmac Exp Ther* 202:446-454; (1977)

**Hofstad B, Almennigen K, Vath M, Norheim Andersen S, Owen RW, Larsen S, Osnes M:** Effect of calcium and antioxidants on growth of colorectal polyps. *Gut* 37(suppl 2):A34; (1995)

**Horowitz J, Sukenik S, Altz-Smith M:** Recurrent hyperkalemia and acute renal failure following sulindac therapy. *Isr J Med Sci* 24:433-434; (1988)

**Hucker HB, Stauffer SC, White SD, Rhodes RE, Arison BH, Umbenhauer ER, Bower RJ, McMahon FG:** Physiologic disposition and metabolic fate of a new anti-inflammatory agent, cis-5-fluoro-2-methyl-1-[p-(methysulfinyl)-benzylidenyl]indeno-3-acetic acid in the rat, dog, rhesus monkey, and man. *Drug Metab Disposition* 1:721-736; (1973)

**Ida M, Nakamura T, Utsunomiya J:** Osteomatous changes in the mandible and tooth abnormalities found in the jaws of patients with adenomatosis coli. *Oral Surg* 52:2-11; (1981)

**Iida M, Yao T, Ohsato K, Itoh H, Watanabe H:** Diagnostic value of intraoperative fiberoscopy for small-intestine polyps in familial adenomatosis coli. *Endoscopy* 12:161-165; (1980)

**Inomata M, Ochiai A, Akimoto S, Kitano S, Hirohashi S:** Alteration of  $\beta$ -catenin expression in colonic epithelial cells of familial adenomatous polyposis patients. *Cancer Res* 56:2213-2217; (1996)

**Izes, JK, Zinman LN, Larsen CR:** Regression of large pelvic desmoid tumor by tamoxifen and sulindac. *Urology* 47:756-759; (1996)

**Järvinen HJ, Peltokallio P, Landtman M, Wolf J:** Gardner's stigmata in familial adenomatosis coli. *Br J Surg* 69:718-721; (1982)

**Järvinen HJ:** Desmoid disease as a part of familial adenomatous polyposis coli. *Acta Chir Scand* 153:379-383; (1987)

**Jagelman DG:** Extracolonic manifestation of familial polyposis coli. *Cancer Genet Cytogenet* 27:319-325; (1987)

**Jagelman DG:** Clinical management of familial adenomatous polyposis. *Cancer Surv* 8:159-167; (1989)

**Jagelman DG:** Report from the 4<sup>th</sup> biennial meeting of the Leeds Castle Polyposis Group. *Int J Colorect Dis* 6:224-236; (1991a)

**Johnson AG, Nguyen TV, Day RO:** Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 121:289-300; (1994)

**Jones IT, Fazio VW, Weakley FL, Jagelman DG, Lavery IC, McGannon E:** Desmoid tumors in familial polyposis coli. *Ann Surg* 204:94-97; (1986)

**Jones RH, Tait CL:** Gastrointestinal side-effects of NSAIDs in the community. *Br J Clin Pract* 49:67-70; (1995)

**Karachalios GN, Parigorakis JG:** Thrombocytopenia and sulindac. *Ann Intern Med* 104:128; (1986)



**Kauffman G:** Aspirin-induced gastric mucosal injury: Lessons learned from animal models. *Gastroenterology* 96:606-614; (1989)

**Kelloff GJ, Boone CW, Sigman CC, Greenwald P:** Chemoprevention of colorectal cancer. In: *Prevention and early detection of colorectal cancer*, Young GP, Rozen P, Levin B (eds.) London Philadelphia Toronto Sydney Tokyo, WB Saunders Company Ltd, (1996), pp. 115-140

**Kikendale JW:** Pill-induced oesophageal injury. *Gastroenterol Clin North Am* 20:835-846; (1991)

**Klän R, Knispel HH, Meier T:** Acetylsalicylic acid inhibition of N-butyl(4-hydroxybutyl)nitrosamine-induced bladder carcinogenesis in rats. *J Cancer Res Clin Oncol* 119:482-485; (1993)

**Klein SM, Khan MA:** Hepatitis toxic epidermal necrolysis and pancreatitis in association with sulindac therapy. *J Rheumatol* 10:512-513; (1983)

**Kleinknecht D, Landais P, Goldfarb B:** Analgesic and non-steroidal anti-inflammatory drug associated acute renal failure: A prospective collaborative study. *Clin Nephrol* 25:275-281; (1986)

**Korinek V, Barker N, Morin PJ, van Wichen D, de Weger R, Kinzler KW, Vogelstein B, Clevers H:** Constitutive transcriptional activation by a  $\beta$ -catenin-Tcf complex in APC<sup>-/-</sup> colon carcinoma. *Science* 275:1784-1787; (1997)

**Kwo PY, Tremaine WJ:** Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy: Case discussion and review of the literature. *Mayo Clin Proc* 70:55-61; (1995)

**Labayle D, Fischer D, Vielh P, Drouhin F, Pariente A, Bories C, Duhamel O, Troussset M, Attali P:** Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 101:635-639; (1991)

**Ladenheim J, Garcia G, Titzer D, Herzenberg H, Lavori P, Edson R, Omary MB:** Effect of sulindac on sporadic colonic polyps. *Gastroenterology* 108:1083-1087; (1995)

**Langman MJ, Morgan L, Worrall A:** Use of anti-inflammatory drugs by patients admitted with small or large bowel perforations and haemorrhage. *Br Med J* 290:347-349; (1985)

**Langman M, Boyle P:** Chemoprevention of colorectal cancer. *Gut* 43(4):578-585; (1998)

**Lerche A, Vyberg M, Kirkegaard E:** Acute cholangitis and pancreatitis associated with sulindac (clinoril). *Histopathology* 11:647-653; (1987)

- Lipsky PE:** The clinical potential of cyclooxygenase-2-specific inhibitors. *Am J Med* 106(5B):51S-57S; (1999)
- Löffler G:** Zelluläre Organellen und Strukturen. In: *Biochemie und Pathobiochemie*, Löffler G, Petrides PE (eds.) 5. Auflage, Springer, (1997), pp. 175-202
- Louw JH:** Polypoid lesions of the large bowel in children. *South Afr Med J* 1347-1352; (1972)
- Lupulescu A:** Effect of prostaglandins on protein, RNA, DNA and collagen synthesis in experimental wounds. *Prostaglandins* 10:573-579; (1975)
- Lupulescu A:** Cytologic and metabolic effects of prostaglandins on rat skin. *J Invest Dermatol* 68:138-145; (1977)
- Lupulescu A:** Enhancement of carcinogenesis by prostaglandins in male albino Swiss mice. *J Natl Cancer Inst* 61:97-106; (1978a)
- Lupulescu A:** Enhancement of carcinogenesis by prostaglandins. *Nature* 272:634-636; (1978b)
- Lupulescu A:** Heavy incorporation of 3H-prostaglandin F2 alpha in the neoplastic cells as revealed by autoradiographic studies. *Experientia* 36:246-247; (1980)
- Luschka H:** Über polypöse Vegetationen der gesamten Dickdarmschleimhaut. *Arch Pathol Anat Phys Klein Med* 20:133-142; (1861)
- Lynch HT, Thorson AG, Smyrk T:** Rectal cancer after prolonged sulindac chemoprevention. A case report. *Cancer* 75:936-938; (1995)
- Mäkelä JT, Laitinen S:** Sulindac therapy for familial adenomatous polyposis after colectomy and ileorectal anastomosis. *Ann Chir Gynaecol* 83:265-267; (1994)
- Marks F, Fürstenberger G:** Cancer chemoprevention through interruption of multistage carcinogenesis: the lessons learnt by comparing mouse skin carcinogenesis and human large bowel cancer. *European Journal of Cancer* 36:314-329; (2000)
- Marnett LJ:** Aspirin and the potential role of prostaglandins in colon cancer. *Cancer Res* 52:5575-5589; (1992)
- Matsushashi N, Yamada A, Hiraishi M, Konishi T, Minota S, Saito T, Sugano K, Yazaki Y, Mori M, Shiga J:** Multiple strictures of the small intestine after long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *Am J Gastroenterol* 87:1183-1186; (1992)
- McIndoe GA, Menzies KW, Reddy J:** Sulindac (Clinoril) and cholestatic jaundice. *N Z Med J* 94:430-431; (1981)

**Menzel D:** De excrescentals verrucosa cristosis in intenstinis crassis dysenteriam passi observatis. *Acta Medicorum Berlinensium* 9; (1721)

**Miller MJ, Bednar MM, McGiff JC:** Renal metabolism of sulindac: Functional implications. *J Pharmacol Exp Ther* 231:449-456; (1984)

**Mintz PD, Anderson G, Clark S:** Immune hemolytic anemia associated with sulindac. *Arch Intern Med* 146:1639; (1986)

**Miyaki M, Konishi M, Kikuchi-Yanoshita R, Enomoto M, Igari T, Tanaka K, Muraoka M, Takahashi H, Amada Y, Fukayama M et al.:** Characteristics of somatic mutations of the adenomatous polyposis gene in colorectal tumors. *Cancer Res* 54:3011-3020; (1994)

**Moertel CG:** Management of multiple polyposis of the large bowel. *Cancer* 28:160-164; (1971)

**Monahan DW, Starnes EC, Parker AL:** Colonic strictures in a patient on long-term non-steroidal drugs. *Gastrointest Endosc* 38:385-390; (1992)

**Moorghen M, Ince P, Finney KJ, Sunter JP, Appleton DR, Watson AJ:** A protective effect of sulindac against chemically-induced primary colonic tumours in mice. *J Pathol* 156:341-347; (1988)

**Morris EL, Hochberg MC, Dorsch CA:** Agranulocytosis and sulindac. *Arthritis Rheum* 24:752-753; (1981)

**Morris AJ, Madhok R, Sturrock RD, Capell HA, MacKenzie JF:** Enteroscopic diagnosis of small bowel ulceration in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 337:520; (1991)

**Murasaki G, Zenser TV, Davis BB, Cohen SM:** Inhibition by aspirin of N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]formamide-induced bladder carcinogenesis and enhancement of forestomach carcinogenesis. *Carcinogenesis* 5:53-55; (1984)

**Murata M, Utsunomiya J, Iwama T, Tanimura M:** Frequency of adenomatosis coli in Japan. *Jpn J Hum Genet* 26:19-30; (1981)

**Murphy ES, Mireless MV, Beltran AO:** Familial polyposis of the colon and gastric carcinoma. Concurrent conditions in a 16 year old boy. *JAMA* 179:1026-1028; (1962)

**Murray MD, Brater DC:** Renal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 33:435-465; (1993)

**Nagase H, Miyoshi Y, Horii A, Aoki T, Ogawa M, Utsunomiya J, Baba S, Sasazuki T, Nakamura Y:** Correlation between the location of germ-line mutations in the APC gene and the number of colorectal polyps in familial adenomatous polyposis patients. *Cancer Res* 52(14):4055-4057; (1992)

**Nagase H, Nakamura Y:** Mutations of the APC (adenomatous polyposis coli) gene. *Hum Mutat* 2(6):425-434; (1993)

**Nathans D, Lau LF, Christy B, Hartzell S, Nakabeppu Y, Ryder K:** Genomic response to growth factors. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 53:893-900; (1988)

**Nesher G, Zimran A, Hershko C:** Hyperkalemia associated with sulindac therapy. *J Rheumatol* 13:1084-1085; (1986)

**Niv Y, Fraser GM:** Adenocarcinoma in the rectal segment in familial polyposis coli is not prevented by sulindac therapy. *Gastroenterology* 107:854-857; (1994)

**Nugent KP, Farmer KCR, Spigelman AD, Williams CB, Phillips RKS:** Randomized controlled trial of the effect of sulindac on duodenal and rectal polyposis and cell proliferation in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 80:1618-1619; (1993)

**Olschwang S, Tiret A, Laurent-Puig P, Muleris M, Parc R, Thomas G:** Restriction of ocular fundus lesions to a specific subgroup of APC mutations in adenomatous polyposis coli patients. *Cell* 75:959-968; (1993)

**Oshima M, Dinchuk JE, Kargman S, Oshima H, Hancock B, Kwong E, Trzaskos JM, Evans JF, Taketo MM:** Suppression of intestinal polyposis in *Apc*<sup>D761</sup> knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell* 87:803-809; (1996)

**O'Sullivan MJ, McCarthy TV, Doyle CT:** Familial adenomatous polyposis: From bedside to benchside. *Am J Clin Pathol* 109:521-526; (1998)

**Paganini-Hill A, Chao A, Ross RK, Henderson BE:** Aspirin use and chronic diseases: a cohort study of the elderly. *Br Med J* 299(6710):1247-1250; (1989)

**Pagniez D:** Evolution vers la hyalinose segmentaire et focale d'un syndrome nephrotique aux lésions glomerulaires minimales chez une patiente traitée par le sulindac. *Nephrologie* 9:90-91; (1988)

**Patrino C:** Inhibition of renal prostaglandin syntheses in man: Methodological and clinical implications. *Scand J Rheumatol Suppl.* 62 14-25; (1986)

**Perez-Gutthann S, Garcia Rodriguez LA, Raiford DS, Duque-Oliart A, Ris-Romeu J:** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of hospitalization for acute renal failure. *Arch Intern Med* 156:2433-2439; (1996)

**Petrides PE:** Tumorgewebe. In: *Biochemie und Pathobiochemie*, Löffler G, Petrides PE (eds.) 5. Auflage, Springer, (1997), pp. 1089-1114

**Phillips LG:** Polyposis and carcinoma of the small bowel and familial colonic polyposis. *Dis Colon Rectum* 24:478-481; (1981)

**Pierce ER:** Some genetic aspects of familial multiple polyposis of the colon in a kindred of 1422 members. *Dis Colon Rectum* 11:321-329; (1968)

**Polakis P:** Mutations in the APC gene and their implications for protein structure and function. *Current Opinion in Genetics and Development* 5:66-71; (1995)

**Polakis P:** The adenomatous polyposis coli (APC) tumor suppressor. *Biochimica et Biophysica Acta* 1332:F127-F147; (1997)

**Polakis P:** The oncogenic activation of  $\beta$ -catenin. *Current opinion in Genetics and Development* 9:15-21; (1999)

**Pope JE, Anderson JJ, Felson DT:** A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 153:477-484; (1993)

**Potter JD, Slattery ML, Bostick RM, Gapstur SM:** Colon cancer: A review of the epidemiology. *Epidemiol Rev* 15:499-545; (1993)

**Prescott SM, White RL:** Self-promotion? Intimate connections between APC and prostaglandin H synthase-2. *Cell* 87:782-786; (1996)

**Radack K, Deck C:** Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs interfere with blood pressure control in hypotensive patients? *J Gen Intern Med* 2:108-112; (1987)

**Rao CV, Rivenson A, Simi B, Zang E, Kelloff G, Steele V, Reddy BS:** Chemoprevention of colon carcinogenesis by sulindac, a non-steroidal anti-inflammatory agent. *Cancer Res* 55:1464-1472; (1995)

**Rao KVN, Detrisac CJ, Steele VE, Hawk ET, Kelloff GJ, McCormick DL:** Differential activity of aspirin, ketoprofen and sulindac as cancer chemopreventive agents in the mouse urinary bladder. *Carcinogenesis* 17:1435-1438; (1996)

**Ravis WR, Diskin CJ, Campagna KD, Clark CR, McMillian CL:** Pharmacokinetics and dialyzability of sulindac and metabolites in patients with end-stage renal failure. *J Clin Pharmacol* 33:527-534; (1993)

**Reale MA, Fearon ER:** Gene defects in colorectal tumorigenesis. In: *Prevention and early detection of colorectal cancer*, Young GP, Rozen P, Levin B (eds.) London Philadelphia Toronto Sydney Tokyo, WB Saunders Company Ltd, (1996), pp. 63-86

**Reed TE, Neel JV:** A genetic study of multiple polyposis of the colon (with an appendix deriving a method of estimating relative fitness). *Am J Hum Genet* 7:236-263; (1955)

**Reynolds JEF** (ed.) in: *Martindale, The Extra Pharmacopoeia*, 13<sup>th</sup> Ed., London, The Pharmaceutical Press, (1993), pp. 34-35

**Rigau J, Pigué JM, Rubio E, Planas R, Tarrech JM, Bordas JM:** Effects of long-term sulindac therapy on colonic polyposis. *Ann Intern Med* 115:952-954; (1991)

**Robert A:** An intestinal disease produced experimentally by a prostaglandin deficiency. *Gastroenterol* 69:1045-1047; (1975)

**Romeril KR, Duke DS, Hollings PE:** Sulindac induced agranulocytosis and bone marrow culture. *Lancet* 2:523; (1981)

**Rosenberg L, Palmer JR, Zauber AG, Warshauer ME, Stolley PD, Shapiro S:** A hypothesis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce the incidence of large-bowel cancer. *J Natl Cancer Inst* 83(5):355-358; (1991)

**Ross JE, Mara JE:** Small bowel polyps and carcinoma in multiple intestinal polyposis. *Arch Surg* 108:736-738; (1974)

**Rubinfeld B, Albert I, Profiri E, Fiol C, Munemitsu S, Polakis P:** Binding of GSK- $\beta$  with the APC/ $\beta$ -catenin complex and regulation of complex assembly. *Science* 272:1023-1026; (1996)

**Russeva V, Stavreva N, Rakovska R, Michailova D:** Binding of sulindac to human serum albumin studied by circular dichroism. *Arzneimittel.-forsch./Drug Res* 44:159-162; (1994)

**Sano H, Kawahito Y, Wilder RL, Hashiramoto A, Mukai S, Asai K, Kimura S, Kato H, Kondo M, Hla T:** Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in human colorectal cancer. *Cancer Res* 55:3785-3789; (1995)

**Sarett LH:** Internationales Symposium über die Entzündungen und ihre Therapieerfahrungen mit Indomethacin. *Arzneimittel-Forschung* 21:1759-1761; (1971)

**Sanz MA, Martinez JA, Gomis F, Garcia-Borras JJ:** Sulindac-induced bone marrow toxicity. *Lancet* 2:802-803; (1980)

**Schnitzler M, Dwight T, Robinson BG:** Sulindac increases the expression of APC mRNA in malignant colonic epithelial cells: An in vitro study. *Gut* 38:707-713; (1996)

**Schreinemachers DM, Everson RB:** Aspirin use and lung, colon, and breast cancer incidence in a prospective study. *Epidemiology* 5(2):138-146; (1994)

**Scott RJ, Froggatt NJ, Trembath RC, Evans DG, Hodgson SV, Maher ER:** Familial infiltrative fibromatosis (desmoid tumours) (MIM135290) caused by a recurrent 3' APC gene mutation. *Hum Mol Genet* 5(12):1921-1924; (1996)

**Shen TY, Winter CA:** Chemical and biological studies on indomethacin, sulindac and their analogs. *Adv Drug Res* 12:89-295; (1977)

**Shiff SJ, Koutsos MI, Qiao L, Rigas B:** Nonsteroidal antiinflammatory drugs inhibit the proliferation of colon adenocarcinoma cells: Effects on cell cycle and apoptosis. *Exp Cell Res* 222:179-188; (1996)

**Skinner SA, Penney AG, O'Brien PE:** Sulindac inhibits the rate of growth and appearance of colon tumors in the rat. *Arch Surg* 126:1094-1096; (1991)

**Sklifasowski NW:** Polyadenoma tractus intestinalis. *Vrac* 4:55-57; (1881)

**Smith T:** Three cases of multiple polypi of the lower bowel occurring in one family. *St Bartholomew's Hosp Rep* 23:225-229; (1887)

**Spagnesi MT, Tonelli F, Dolara P, Caderni G, Valanzano R, Anastasi A, Bianchini F:** Rectal proliferation and polyp occurrence in patients with familial adenomatous polyposis after sulindac treatment. *Gastroenterology* 106:362-366; (1994)

**Spirio L, Otterud B, Stauffer D, Lynch H, Lynch P, Watson P, Lauspa S, Smyrk T, Cavalieri J, Howard L, et al.:** Linkage of a variant or attenuated form of adenomatous polyposis coli to the adenomatous polyposis coli (APC) locus. *Am J Hum Genet* 51:92-100; (1992)

**Spirio L, Olschwang S, Groden J, Robertson M, Samowitz W, Joslyn G, Gelbert L, Thliveris A, Carlson M, Otterud B, Lynch H, Watson P, Lynch P, Laurent-Puig P, Burt R, Hughes JP, Thomas G, Leppert M, White R:** Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis. *Cell* 75:951-957; (1993)

**Stambaugh JE, Gordon RL, Geller R:** Leukopenia and thrombocytopenia secondary to clinoril therapy. *Lancet* 2:594; (1980)

**Stillman MT, Schlesinger PA:** Nonsteroidal anti-inflammatory drug nephrotoxicity. Should we be concerned? *Arch Intern Med* 150:268-270; (1990)

**Strong HA, Warner NJ, Renwick AG, George CF:** Sulindac metabolism: The importance of an intact colon. *Clin Pharmacol Ther* 38:387-393; (1985)

**Strong HA, Renwick AG, George CF, Liu YF, Hill MJ:** The reduction of sulphapyrazone and sulindac by intestinal bacteria. *Xenobiotica* 17:685-696; (1987)

**Stürmer T, Glynn RJ, Lee IM, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH:** Aspirin Use and Colorectal Cancer: Post-Trial Follow-up Data from the Physicians' Health Study. *Ann Intern Med* 128:713-720; (1998)

**Sugerman HJ:** Sulindac-induced acute pancreatitis mimicking gallstone pancreatitis. *Am Surg* 55:536-538; (1989)

**Suh O, Mettlin C, Petrelli NJ:** Aspirin use, cancer, and polyps of the large bowel. *Cancer* 72:1171-1177; (1993)

**Sullivan MJ, McCarthy TV, Doyle CT:** Familial adenomatous polyposis: From bedside to benchside. *Am J Clin Pathol* 109:521-526; (1998)

**Tarazi EM, Harter JG, Zimmerman HJ, Ishak KG, Eaton RA:** Sulindac-associated hepatic injury: analysis of 91 cases reported to the Food and Drug Administration. *Gastroenterology* 104:569-574; (1993)

**Thompson HJ, Briggs S, Paranak NS, Piazza GA, Brendel K, Gross PH, Sperl GJ, Pamukcu R, Ahnen DJ:** Brief communications: Inhibition of mammary carcinogenesis in rats by sulfone metabolite of sulindac. *J Natl Cancer Inst* 87:1259-1260; (1995)

**Thun MJ, Namboodiri MM, Calle EE, Flanders WD, Heath CW Jr:** Aspirin use and risk of fatal cancer. *Cancer Res* 53:1322-1327; (1993)

**Tocco G, Freire-Moar J, Schreiber SS, Sakhi SH; Aisen PS, Pasinetti GM:** Maturational regulation and regional induction of cyclooxygenase-2 in rat brain: implications for Alzheimer's disease. *Exp Neurol* 144:339-349; (1997)

**Traboulsi EI, Maumenee IH, Krush AJ, Giardiello FM, Levin LS, Hamilton SR:** Pigmented ocular fundus lesions in the inherited gastrointestinal polyposis syndromes and in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Ophthalmology* 95:964-969; (1988)

**Trock B, Lanza E, Greenwald P:** Dietary fiber, vegetables, and colon cancer: Critical review and meta-analyses of the epidemiologic evidence. *J Natl Cancer Inst* 82:650-661; (1990)

**Tsujii M, DuBois RN:** Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 83:493-501; (1995)

**Tsujii M, Kawano S, DuBois RN:** Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:3336-3340; (1997)

**Turcot J, Despres J-P, St.Pierre F:** Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon. *Dis Colon Rectum* 2:465-468; (1959)

**Turner GA, Walker RJ, Bailey RR, Lynn KI, Swainson CP:** Sulindac-induced acute interstitial nephritis. *N Z Med J* 97:239-240; (1984)

**Utsunomiya J, Nakamura T:** The occult osteomatous changes in the mandible in patients with familial polyposis coli. *Br J Surg* 62:45-51; (1975)

**Utsunomiya J, Miki Y, Kuroki T, Iwama T:** Phenotypic expressions of Japanese patients with familial adenomatous polyposis. In: *Familial adenomatous polyposis*, Herrera L (ed.) New York, Alan R. Liss; (1990), pp. 101-107

**Van Stolk R, Stoner G, Hayton WL, Chan K, DeYoung B, Kresty L, Kemmenoe BH, Elson P, Rybicki L, Church J, Provencher K, McLain D, Hawk E, Fryer B,**



**Kelloff G, Ganapathi R, Budd GT:** Phase I Trial of Exisulind (Sulindac Sulfone, FGN-1) as a Chemopreventive Agent in Patients with Familial Adenomatous Polyposis. *Clinical Cancer Research* 6:78-89; (2000)

**Veale AMO:** Intestinal Polyposis. In: *Eugenics Laboratory Memoirs Vol.XL*, Veale AMO (ed.) London, Cambridge University Press; (1965)

**Veale AMO, McColl I, Bussey HJR, Morson BC:** Juvenile polyposis coli. *J Med Genet* 3:5-16; (1966)

**Virchow RLK:** Die krankhaften Geschwülste, Berlin, A.Hirschwald; (1863), pp. 243

**Waddell WR, Loughry RW:** Sulindac for polyposis of the colon. *J Surg Oncol* 24:83-87; (1983)

**Waddell WR, Ganser GF, Cerise EJ, Loughry RW:** Sulindac for polyposis of the colon. *Am J Surg* 157:175-179; (1989)

**Waddell WR, Kirsch WM:** Testolactone, sulindac, warfarin, and vitamin K<sub>1</sub> for unresectable desmoid tumors. *Am J Surg* 161:416-421; (1991)

**Waddell WR, Miesfeld RL:** Adenomatous polyposis coli, protein kinases, protein tyrosine phosphatase: the effect of sulindac. *Journal of Surgical Oncology* 58:252-256; (1995)

**Walker AM:** Quantitative studies of the risk of serious hepatic injury in persons using nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 40:201-208; (1997)

**Wargovich MJ, Chen CD, Harris C, Yang E, Velasco M:** Inhibition of aberrant crypt growth by non-steroidal anti-inflammatory agents and differentiation agents in the rat colon. *Int J Cancer* 60:515-519; (1995)

**Watanabe H, Enjoji M, Yao T, Ohsato K:** Gastric lesions in familial adenomatosis coli. *Hum Pathol* 9:269-283; (1978)

**Williams CS, DuBois RN:** Prostaglandin endoperoxide synthase: Why two isoforms? *Am J Physiol* 270:393-400; (1996)

**Winde G, Gumbinger HG, Osswald H, Kemper F, Bünte H:** The NSAID sulindac reverses rectal adenomas in colectomized patients with familial adenomatous polyposis: Clinical results of a dose-finding study on rectal sulindac administration. *Int J Colorectal Dis* 8:13-17; (1993)

**Winde G, Schmid KW, Schlegel W, Fischer R, Osswald H, Bünte H:** Complete reversion and prevention of rectal adenomas in colectomized patients with familial adenomatous polyposis by rectal low-dose sulindac maintenance treatment. Advantages of a low-dose nonsteroidal anti-inflammatory drug regimen in reversing adenomas exceeding 33 months. *Dis Colon Rectum* 38:813-830; (1995)

**Winde G, Schmid KW, Brandt B, Müller C, Osswald H:** Clinical and genomic influence of sulindac on rectal mucosa in familial adenomatous polyposis (FAP). *Dis Colon Rectum* 40(10):1156-1168; (1997)

**Wood LJ, Mundo F, Searle J, Powell LW:** Sulindac hepatotoxicity: effects of acute and chronic exposure. *Aust N Z J Med* 15:397-401; (1985)

**Zhang MZ, Wang JL, Cheng HF, Harris RC, McKanna JA:** Cyclooxygenase-2 in rat nephron development. *Am J Physiol* 273:F994-F1002; (1997)

**Zygmunt DJ, Williams HJ, Bienz SR:** Acute pancreatitis associated with long-term sulindac therapy. *West J Med* 144:461-462; (1986)